

DER EINFLUSS DER AKUTEN HYPOXIE AUF BLUTRHEOLOGIE, THROM-
BOZYTENFUNKTION UND ARTERIENWAND BEIM MINIATURSCHWEIN.

Ein Beitrag zur Wirkungsweise von inhalierendem Ziga-
rettenrauchen und von Kohlenmonoxid und Hypoxie bei be-
ruflichen und akzidentellen Einwirkungen auf das Kreis-
laufsystem.

von

Cornelia Karl-Schneider

*Dies
München*

1986



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554610_0003

Aus Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin

der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. G. Fruhmann

DER EINFLUSS DER AKUTEN HYPOXIE AUF BLUTRHEOLOGIE, THROMBOZYTENFUNKTION UND ARTERIENWAND BEIM MINIATURSCHWEIN.

Ein Beitrag zur Wirkungsweise von inhalierendem Zigarettenrauchen und von Kohlenmonoxid und Hypoxie bei beruflichen und akzidentellen Einwirkungen auf das Kreislaufsystem.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Cornelia Karl-Schneider

aus

Wemding

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.med.M.Marshall

Mitberichterstatter: Prof.Dr.med.G.Fruhmann

Dekan: Prof.Dr.med.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung:

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1	EINLEITUNG	1
2	LITERATURÜBERSICHT	3
2.1	Epidemiologische Bedeutung und Risikofaktoren der Arteriosklerose	3
2.2	Pathogenese der Arteriosklerose	7
2.2.1	Aktuelle Gesichtspunkte der Genese	9
2.2.1.1	Endothelverletzung	12
2.2.1.2	Mesenchymreaktion	14
2.2.1.3	Die glatte Mediamuskelzelle	15
2.2.1.4	Lipoproteine	16
2.2.1.5	Thrombozyt und Arteriosklerose	24
2.2.1.6	Arteriosklerose und Hämodynamik	39
2.3	Tierversuche und Tiermodelle in der Arterioskleroseforschung	41
2.3.1	Das Schwein/Miniaturschwein in der Arterioskleroseforschung	46
2.4	Hypoxie	49
2.4.1	Hypoxie, Definition	49
2.4.2	Die Rolle des Sauerstoffs und sein Transport im Blut	49
2.4.3	Verschiedene Formen der Hypoxie und ihre Entstehungsmechanismen	57

	Seite
2.4.3.1	Hypoxämische Hypoxie 58
2.4.3.2	Anämische Hypoxie 63
2.4.3.3	Ischämische Hypoxie 65
2.4.3.4	Hypoxie wegen zu langer Diffusions- wege 66
2.4.3.5	Zytotoxische Hypoxie 67
2.5	Kohlenmonoxid und Hypoxie 68
2.5.1	Kohlenmonoxid und Arteriosklerose 75
2.6	Auswirkung der Hypoxie auf den Zellpunkt und den Organismus 85
2.6.1	Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf- System 89
2.6.2	Auswirkungen auf die Atmung 90
2.6.3	Auswirkungen auf den O ₂ -Transport 91
2.6.4	Einfluß auf die Erythropoese 93
2.6.5	Auswirkungen auf den Stoffwechsel 94
2.6.6	Einfluß auf die Hämostase 96
2.6.7	Auswirkungen auf die Hämorheologie 101
2.7	Hypoxie und Arteriosklerose 105
3	MATERIAL UND METHODIK 132
3.1	Versuchstiere 132
3.1.1	Haltung der Tiere 132
3.2	Operationstechnik und Instrumen- tarium 134
3.2.1	Instrumentarium 134

	Seite
3.2.2	Narkose 134
3.2.3	Implantation von Venenkatheter und Pflege 136
3.2.4	Gefäßentnahme und Fixierung 141
3.2.4.1	Technik 141
3.2.4.2	Fixierung 141
3.3	Allgemeine Versuchsdurchführung 143
3.3.1	Blutentnahme 143
3.3.2	Versuchsablauf 144
3.4	Untersuchungen, Diagnostik und Methoden 149
3.4.1	Untersuchungen in der Kammer 149
3.4.1.1	Temperatur 149
3.4.1.2	CO ₂ -Konzentration 149
3.4.1.3	pO ₂ -Messung 150
3.4.2	Untersuchungen am Tier 152
3.4.2.1	EKG 152
3.4.2.2	Hämorheologische Parameter 152
3.4.2.2.1	"Routine" 153
3.4.2.2.2	Plättchenaggregationstest (PAT) 159
3.4.2.2.3	Aggregometer 161
3.4.2.2.4	Thrombozytenretention 163
3.4.2.2.5	Viskosität 166
3.4.2.3	Mikroskopie 171
3.4.2.3.1	Lichtmikroskopie 172
3.4.2.3.2	Rasterelektronenmikroskopie 173

		Seite
4	ERGEBNISSE	181
4.1	Veränderungen in der Kammer	181
4.2	Hämorheologische Parameter	186
4.2.1	"Routine"	186
4.2.2	PAT	195
4.2.3	Aggregation	197
4.2.4	Thrombozytenretention	199
4.2.5	Viskosität	200
4.3	Mikroskopie	201
4.3.1	Lichtmikroskopie	201
4.3.2	Rasterelektronenmikroskopie	202
5	DISKUSSION	210
6	ZUSAMMENFASSUNG	232
7	LITERATUR	235

1 E I N L E I T U N G

Arteriosklerose - Risikofaktoren - Atherogenese, alle drei viel diskutierte und immer noch nicht überzeugend geklärte Begriffe!

Viele Studien und klinische Erfahrungen weisen auf die Wichtigkeit der Risikofaktoren hin. Etliche sind bisher bekannt und in ihrem kausal-pathogenetischen Zusammenhang mit der Arteriosklerose untersucht. Einige der Risikofaktoren sind vermeidbar, andere nicht.

Inhalierendes Rauchen ist einer der vermeidbaren Risikofaktoren. Kohlenmonoxid, als Bestandteil des Tabakrauchs, aber auch ein weitverbreitetes Umweltgift, scheint eine bedeutende Rolle in der Genese der Arteriosklerose zu spielen.

Kohlenmonoxid erzeugt einen Sauerstoffmangel, eine Hypoxie.

Inwieweit nun die Hypoxie per se, d.h. ohne einen zusätzlichen Effekt des Kohlenmonoxids, zu Veränderungen in Blut und an der Gefäßwand führt, soll u.a. die Fragestellung der vorliegenden Arbeit sein.

Da der Mensch aufgrund moralischer und methodischer Probleme für diese Untersuchungen nicht in Frage kommt,

muß an seine Stelle das Tiermodell treten. Das Schwein, speziell das Miniaturschwein ist bezüglich der Fragestellung der Arteriosklerose bzw. Atherogenese am geeignetsten und dem Menschen am ähnlichsten.

2 L I T E R A T U R Ü B E R S I C H T

2.1 Epidemiologische Bedeutung und Risikofaktoren der Arteriosklerose

Arteriosklerose, der Volksfeind unserer zivilisierten Welt, ist immer noch und das schon seit 150 Jahren ein "magischer" Begriff, der unüberschaubare Zahlen von Forschern in seinen Bann zieht.

Durch eine intensive epidemiologische Forschung ist es bis heute gelungen, Risikofaktoren zu differenzieren und ihre Korrelation zum Auftreten von Arteriosklerose und ihren Folgeerkrankungen, wie Herzinfarkt, zerebraler Insult und periphere arterielle Durchblutungsstörungen, statistisch zu sichern.

In der Bundesrepublik Deutschland stirbt derzeit jeder zweite an einer Erkrankung des kardiovaskulären Systems. Die Inzidenz dieser Erkrankungen ist weiterhin ansteigend (247).

Risikofaktoren sind Größen, die zunächst ausschließlich eine statistische Korrelation zu Inzidenz oder Prävalenz einer Erkrankung aufweisen. Aus dieser Korrelation

ergibt sich jedoch zwangsläufig die Frage nach einer kausalen oder pathogenetischen Beziehung.

Für eine solche Beziehung spricht unter anderem, daß zwischen Risikofaktoren und Arteriosklerosegefährdung eine Art Dosis - Wirkung - Beziehung besteht und daß die Eliminierung eines Risikofaktors in verschiedenen Untersuchungsansätzen zu einer Regression bzw. zu einem Stillstand der Arterioskleroseentwicklung führen kann (69, 105, 177, 178).

Über die Wirkungsweise solcher Risikofaktoren herrscht vielfach noch Uneinigkeit.

Die Risikofaktoren werden in Abbildung 1 zusammengefaßt.

Abb. 1: Risikofaktoren neben dem Alter und wichtige
Risikoindikatoren (178, 176)

Risikofaktoren	Topographische Bevorzugung
I.Ordnung (= eigenständig):	
Hochdruck	Zerebralarterien
Hypercholesterinämie	Koronararterien
junger Patient	
Inhalierendes Rauchen	A. femoralis
II.Ordnung:	
Diabetes mellitus	periphere Arterien (Makro- angiopathie)
	diabetische Mikroangiopathie (Niere, Retina, Muskelkapil- laren u. a.)
Wichtige Risiko- indikatoren:	oft vergesellschaftet mit:
Hyperurikämie	Hochdruck, Hyperlipidämie
Übergewicht	Hochdruck, Diabetes mellitus (Hyperlipidämie)
Bewegungsmangel	(Dyslipoproteinämie)

Nach Schettler (250, 249) unterscheidet man Risikofaktoren 1. und 2. Ordnung.

1. Ordnung bedeutet, daß die Faktoren eigenständig wirksam sein können; 2. Ordnung bedeutet, daß sie offenbar eines Vermittlers bedürfen (178).

Zu Gruppe 2 gehören nach Schettler (249) auch die Hypertriglyzeridämie, die körperliche Inaktivität und die Hyperurikämie. "Risikoindikatoren" (siehe auch Abb. 1) haben allein keine erwiesene Korrelation zur Arteriosklerose, treten aber überzufällig häufig in Verbindung mit typischen Arteriosklerose-Risikofaktoren auf (178).

Mit der Anzahl der Risikofaktoren steigt die Wahrscheinlichkeit, an einem degenerativen Gefäßleiden zu erkranken nicht additiv, sondern z.T. potentiell an. Die Kombination von Risikofaktoren ist häufig: man spricht z.B. von einem "metabolischen Syndrom", wenn gleichzeitig erhöhte Fett-, Glukose- und Harnsäurewerte im Serum festgestellt werden (285).

Bedeutsam ist noch, daß nicht alle Menschen auf die Risikofaktoren gleich reagieren. Man muß daher genetische, psychosomatische und unbekannte endogene Faktoren mit in Betracht ziehen (72, 28).

Wo liegen nun die Angriffspunkte der Risikofaktoren:

- Plasmaviskosität, mit dem Fibrinogen als entscheidenden Determinanten und weiteren Makromolekülen, wie Gerinnungsfaktoren, Immunglobuline, Lipide;
- (scheinbare) Vollblutviskosität, mit den Determinanten Hämatokrit, Erythrozyteneigenschaften, wie Flexibilität und Aggregabilität (Strukturviskosität);
- Thrombozyten bezüglich Zahl und Funktion, wie Adhäsion, Aggregation, Freisetzungsreaktion (Thromboxan A_2 u.a.);
- Gefäßwand mit Endothel und Mediamuskelzellen mit Produktion von Prostazyklin ($PG\ I_2$), Kontraktion, Dilatation und umschriebener Proliferation (177).

2.2 Pathogenese der Arteriosklerose

Die Arteriosklerose ist ein polyätiologisches Phänomen mit vielfältiger Kombination von proliferativen und degenerativen Vorgängen (66, 97).

Sie ist ein komplexer Prozeß, der als dynamische Interaktion zwischen

- a) strukturellen und metabolischen Merkmalen der Arterienwand
- b) den Komponenten des Blutes und
- c) den hämodynamischen Faktoren

zu betrachten ist (70, 97).

Nach der WHO-Definition ist sie "eine variable Kombination von Veränderungen der Intima der Arterien, die auf einer herdförmigen Ansammlung von Lipiden, Polysacchariden, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalzium beruht, begleitet von Veränderungen der Media".

Über die formale Genese herrschen noch rege Diskussionen, meist jedoch steht die gestörte Interaktion zwischen Blut (besonders Thrombozyten) und der Gefäßwand, die beide als funktionelle Einheit anzusehen sind, im Vordergrund (237).

Es lassen sich eine initiale Phase, eine Früh- und eine Spätphase differenzieren; die letzten beiden, vor allem die Spätphase, spiegeln sich als klinische Erscheinungen wieder (116).

Durch eine subendotheliale Quellung der Grundsubstanz, durch eine gestörte Perfusion der Intima, kommt es zum Intimaödem; dies entspricht dem Frühstadium (70). Die Permeabilität für Lipoproteine, Fibrinogen wird gesteigert und Kalzium wird eingelagert. Durch diesen Vorgang werden Mesenchymzellen der Intima aktiviert und produzieren kollagene Fasern. Es folgt eine Verdickung der Wand mit konsekutiver Nekrosebildung und vermehrter Lipidablagerung in der Tiefe der "Plaques" (97).

2.2.1. Aktuelle Gesichtspunkte der Genese

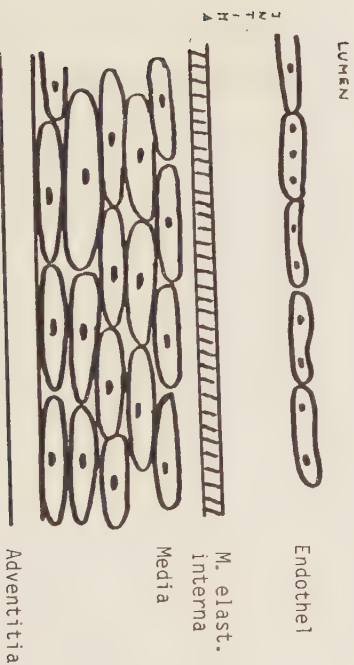
Es gibt eine Vielzahl von Theorien, zu denen aber zusammengefaßt gesagt werden kann, daß es über unterschiedlichste Mechanismen zu einer Alteration des Endothels mit Permeabilitätserhöhung und konsekutivem Einstrom von Makromolekülen und Lipiden kommt.

Folgende Aspekte und Strukturen stehen in der Genese im Vordergrund:

Endothel, glatte Muskelzelle, Mesenchym, Thrombozyt, Lipoproteine, Fibrin, Prostaglandine, immunologische, virale, myoplastische, onthogenetische Faktoren und viele andere mehr.

Abbildung 2 ist eine Darstellung von pathogenetischen Faktoren der Arteriosklerose und ihrer Angriffspunkte (mod. 97).

Abb.: 2 Darstellung von pathogenetischen Faktoren der Arteriosklerose (mod. (97)).



- Zunahme von "Schaumzellen"
- Zunahme von (LDL)-Lipoproteinen
- Änderung der Qualität von Lipoprot.
- Abnahme der Stabilität von Lipoprot.
- Zunahme der Thrombozytenaggregation
- Erhöhte Permeabilität durch:
 RA, vasoaktive Amine aus Thrombozyten,
 Anoxie, Schock, Toxine
- Fragmentierung oder Verdoppelung der
 Membran
- Verminderter Stoffwechsel der Muskelzelle
- Proliferation der glatten Muskelzelle
- Akkumulation von schlecht metabolisierten
 Lipiden in der Muskelzelle
- Irritation oder Vergiftung der Muskelzelle
 durch Lipoproteine bis zur Nekrose
- Unterbrechung des Lymphabflusses
- Unterbrechung der Vasa vasorum

Auf einige Theorien soll im Rahmen der folgenden Arbeit unter besonderer Berücksichtigung der für die Hypoxiewirkung wichtigen Aspekte eingegangen werden (Übersichtsarbeiten: 24, 97, 70, 27).

Besondere Berücksichtigung soll die von der Münchener Arbeitsgruppe um Hess (113, 116, 117), Frost (85) und Marshall (170, 171, 181, 185) entwickelte Theorie finden, in der dem Thrombozyten eine Schlüsselstellung im arteriosklerotischen Geschehen zugewiesen wird.

2.2.1.1 Endothelverletzung

Das Endothel grenzt das strömende Blut von der Gefäßwand ab. Es bildet eine selektive Barriere für Makromoleküle und korpuskuläre Anteile des Blutes, es dient als Schutz für den Gefäßwandstoffwechsel vor nicht benötigten Stoffen (111); auf der anderen Seite ist es für die Ernährung der avaskulären Intima und Teile der Media wichtig, die teils durch Diffusion und teils über die Interzellularlücken erfolgt (258).

Durch mechanische (Hypertonie), metabolisch-toxische (Hypoxie, Hypercholesterinämie, Homozystinurie), ent-

zündliche immunologische Prozesse, durch die Wirkung von Lipoproteinen bzw. die Wechselwirkung mit Thrombozyten kommt es zu einer Endothelschädigung (167). Diese Schädigung führt zur Aufhebung der Schutzwirkung und zu einer vermehrten Permeabilität, speziell für Lipide und Lipoproteine. Gesteigerte Permeabilität entsteht einmal durch die alleinige Verletzung der Membran und zweitens durch eine Vergrößerung der Interzellularlücken zwischen den Zellen durch eine Kontraktion der Endothelzellen (263).

Durch die Aufnahme von Lipiden erfahren die Zellen eine weitere Schädigung. Diese Schädigung kann zur Auflockerung des Endothelverbandes bzw. bis zur Nekrose der einzelnen Endothelzellen führen.

Die Endothelzelle kann dann ihrer Aufgabe, einen ungehinderten Blutfluß über die Produktion von Prostaglandin $PG\ I_2$ zu gewährleisten, nicht mehr folgen und gibt den thrombozytenstimulierenden Faktor VIII ab. Durch die Freilegung von subendothelialen Strukturen werden Thrombozyten adhärent, bilden Mikrothromben und setzen eine Reihe von Thrombozytenfaktoren frei (siehe unten: Thrombozyten und Arteriosklerose). Auch die Muskelzellen können nun aus der Media in die Intima einwandern

und dort Lipide aufnehmen; man spricht dann von "foam cells" (87). Um diese Lipidablagerungen bilden sich Nekrosen und Fibrosierungen.

Durch die oben erwähnte gesteigerte Permeabilität wird das "Drainagesystem" der Gefäßwand zur Adventitia überlastet, es kommt zum Flüssigkeitsstau und zum Ödem, das ebenfalls Lipide und Lipoproteine bindet.

2.2.1.2. Mesenchymreaktion

Die Mesenchymzelle ist hier der Angriffspunkt für exogene und endogene Noxen. Durch exogene Noxen (z.B. Hypoxie) werden Veränderungen im Stoffwechsel der Bindegewebszellen nachgewiesen, und zwar im Stoffwechsel der Glykosamine; es kommt zu einer Anhäufung von Dermatsulfaten, die Lipoproteine binden (108). Gefäßwandabscheidungen, wie sie z.B. bei Endothelverletzungen entstehen, wirken wie Fremdkörper, auf die der Organismus mit lokalen mesenchymalen Reaktionen antwortet. Es kommt in den betreffenden Gefäßen zu einer echten Zellproliferation, die auf zwei verschiedenen Wegen bewirkt wird. Erstens durch eine Reduplikation der mesenchymalen Zellen und zweitens durch eine Einwanderung von

Rundzellen, die sich im hämatopoetischen System geteilt haben, in das Blut eingeschwemmt wurden und in die Gefäßwand eingewandert sind. Diese Situation ist der der Entzündungssituation sehr ähnlich (105). Diese "Fremdkörperreaktion" führt zu strukturellen Gefäßveränderungen, wie sie bei der Arteriosklerose zu finden sind, wie z.B. Intimaödem, Hyalinose, Fibrose, ja sogar bis zur Verkalkung (vergl. Narbenbildung).

2.2.1.3. Die glatte Mediamuskelzelle

Bei der Anwendung der Elektronenmikroskopie in der Arterioskleroseforschung wurde die Beobachtung, daß die vorherrschende Zelle in der arteriosklerotischen Läsion die modifizierte glatte Muskelzelle ist, bestätigt (289).

Ghidoni et al. (93) wiesen nach, daß die glatte Muskelzelle (myointimal cell) der wichtigste Zelltyp in Atherom ist und zeigten eine Akkumulation von Lipiden in ihrem Inneren. Diese Akkumulation ist häufig sowohl mit einer Proliferation und Migration dieser Zellen verbunden als auch mit einer Zellverletzung bzw. Nekrose (97). Diese Theorie wurde auch von Ross et al. (239) vertre-

ten; sie wiesen im Rahmen der "release reaction" des Thrombozyten (siehe unten) einen Faktor nach, der die Mediamuskelzelle zur Proliferation anregt (mitogener Plättchenfaktor bzw. platelet mitogenic factor). Dieser Faktor ist hitzestabil und nicht dialysierbar. Er regt sogar Mediamyozyten in Kultur zur Proliferation an.

Die veränderte Muskelzelle weist u. a. eine abnorme Fasersynthese, eine erhöhte Teilungsrate, eine abnorme Lipidspeicherung (v.a. LDL) und eine Migrationstendenz auf (97, 239).

2.2.1.4 Lipoproteine

Die Lipide des Blutplasmas lassen sich in Triglyzeride, Phospholipide, Cholesterin, Cholesterinester und freie Fettsäuren aufteilen.

Wegen des Überwiegens der hydrophoben Gruppen sind die Lipide nicht wasserlöslich und müssen daher, bevor sie im Blut transportiert werden können, mit hydrophilen Molekülen umgeben werden. Dabei werden apolare Lipide, wie die Triglyzeride mit eher polaren, wie Cholesterin und Phospholipiden, und mit einem unterschiedlichen

Proteinanteil zu hydrophilen Lipoproteinkomplexen verbunden. Das Verhältnis Lipid/Protein drückt sich in der unterschiedlichen Dichte der Komplexe aus.

Trennbar sind sie durch eine Ultrazentrifuge bzw. durch eine Elektrophorese, wobei hier die Beweglichkeit durch den Proteinanteil bestimmt wird.

Abb. 3: Übersicht über die Lipoproteine

(siehe auch Tabelle 7)

Abb.:3 Übersicht über die Lipoproteine

Lipoprotein (L) (Ultrazentrif.)	Chylomikronen (VLDL) d	VLDL (very low density)	LDL (low den- sity)	HDL (high density)
Durchmesser (μ)	1000-10 000	300-700	150-250	75 x 100
S_F	10^5	400	20	0
Konzentration σ (in mg%)	15 $\varnothing$ 5	130 60	440 390	300 460
Elektrophorese- Fraktion	-	prä- β	β	α
Apolipoproteintyp	A, B, C	A, B, C	B (A)	A (B, C)
Zusammensetzung:				
Apolipoprotein:	1	10	20	50
- Triglyceride:	85-90	50	10	1 - 5
- Cholesterin:	6	19	45	18
- Phospholipide:	4	18	23	30

Aufnahme und Utilisation von Lipoproteinen:

a) Chylomikronen, VLDL:

Ihre Aufnahme in die Gewebe ist abhängig von der Lipoproteinlipase-Aktivität. Die entstandenen freien FS werden an Serumalbumin gebunden wieder ans Blut abgegeben:

- Nach neueren Schätzungen werden im Hunger durch die Oxidation der freien Fettsäuren bis zu 30% des gesamten Energiebedarfes gedeckt.
- Nicht oxidierte freie Fettsäuren werden wieder reverestert.

b) LDL, HDL:

Bei der Sekretion der gebildeten HDL nehmen die triglyceridreichen LDL-Moleküle HDL auf und wandeln sich in VLDL-Komplexe um. Die LDL besitzen von allen Plasmalipoprotein-Fraktionen den höchsten Cholesterinanteil (45%).

Die Lipoproteine werden in der Leber gebildet und an das Blut abgegeben; damit findet ein ständiger Transport von der Leber zu den verbrauchenden Organen statt.

Bevor die Fettsäurereste der Triglyzeride vom Fettgewebe aufgenommen werden können, müssen die Triglyzeride durch die Lipoproteinlipase aufgespalten werden. Dieses Enzym ist wahrscheinlich in den Kapillarendothelien der Blutgefäße lokalisiert. Es ist durch Heparin induzierbar. Bei einer Endothelläsion löst die Plättchenadhäsion über eine "release reaction" eine vermehrte Freisetzung dieses Enzyms aus (166). Es kommt zu einer Vermehrung von freien Fettsäuren, die dann vermehrt in das Intimagewebe eindringen können.

Elektrophoretisch lassen sich, wie aus Abbildung 3 hervorgeht, die Lipoproteine in vier Gruppen einteilen:

α -Lipoproteine (HDL)

Sie sind wichtig für den Stoffwechsel und den Transport des Cholesterins. Es ist das Lipoproteinsubstrat der Lecithin-Cholesterin-Acyl-Transferase. Bei Mangel dieses Enzyms liegt der größte Teil des Plasmacholesterins in unveresterter Form vor.

HDL werden fast ausschließlich in der Leber synthetisiert; daher geht ein Leberschaden mit Absinken dieser Fraktion einher.

β -Lipoproteine (LDL)

Sie werden gemeinsam mit der Chylomikronen-Synthese in den Muskelzellen des Darms gebildet. Sie besitzen den größten Cholesterinanteil, v.a. als Cholesterinester. Bei der Sekretion der HDL nehmen die triglyzeridreichen LDL-Partikel HDL auf und wandeln sich in typische VLDL-Partikel um.

prä- β -Lipoproteine (VLDL)

Sie werden ebenfalls in der Leber gebildet und sind die Obergruppe der Chylomikronen. Sie werden aber von diesen unterschieden, da die Chylomikronen bei der Resorption von Nahrungsfetten in der Zelle der Dünndarmmukosa entstehen und über die Lymphgänge und den Ductus thoracicus in die Blutbahn gelangen.

Die Chylomikronen (siehe oben) sind die Plasmalipoproteine mit der kleinsten Dichte; ihre Halbwertszeit im Blut beträgt nur wenige Minuten. Ihr Abbau erfolgt wie

der der VLDL-Lipoproteine durch die Lipoproteinlipase zu LDL über IDL; HDL steigt bei diesem Abbau ebenfalls an (291).

Sowohl die Hypercholesterinämie als auch die Hypertriglyzeridämie sind arteriosklerosefördernd; ersteres jedoch als Risikofaktor 1. Ordnung, das heißt eigenständig wirksam. Auch ist die Bedeutung der isolierten Hypertriglyzeridämie immer noch umstritten.

LDL (45% Cholesterin) kann als das atherogene Lipoprotein bezeichnet werden. HDL hat eine umgekehrt proportionale Beziehung zur Häufigkeit der Koronarsklerose, obwohl es auch 25% Cholesterin enthält (197, 251).

Die low density-Lipoproteine werden auch in der glatten Muskelzelle der Media gefunden, da diese Zelle unfähig ist, Teile bzw. alle Komponenten zu metabolisieren. Akkumulation dieser Lipide führt zum Zelluntergang bzw. häufig auch zur Stimulation der Zellteilung (97).

Es gibt Untersuchungen, wonach dem verringerten HDL-Wert eine größere Bedeutung für das Arterioskleroserisiko zugemessen wird als dem erhöhten LDL-Wert (98).

Warum nun wirken HDL protektiv? Die Ergebnisse über die möglichen Ursachen sind noch sehr unterschiedlich und der Mechanismus ungeklärt.

Mögliche Erklärungsversuche:

- HDL konkurrieren mit LDL um Rezeptoren an der Membran, ohne in die Zelle aufgenommen zu werden und ohne metabolisiert zu werden (256).
- HDL fördert den Cholesterinausstrom aus der Gefäßwand; sie hemmen die Aufnahme von LDL-Lipoproteinen und führen zur Abnahme der zellulären Cholesterinkonzentration (273).

Da die VLDL aus LDL gebildet werden können, sind sie ebenfalls als Risikofaktoren anzusehen, zudem verhalten sie sich invers zu den HDL.

Wie wirken sich nun diese Lipoproteine auf die hämorrheologischen Parameter aus:

- Die Blut-/Plasma-Viskosität ist bei Patienten mit Hyperlipidämie erhöht, am höchsten bei Patienten mit einer Hyperlipidämie vom Typ IIb nach Friedrickson, die mit einer Erhöhung der β -Lipoproteine einhergeht.

- Die Erythrozytenflexibilität ist bei Patienten mit Hyperlipidämie (Typ IIa, IIb, IV) generell verändert; teilweise kommt es zu einer Verschiebung der Fettsäuren in der Erythrozytenmembran zu Gunsten von gesättigten Fettsäuren; dadurch wird die Fluidität der Membran negativ beeinflusst.
- Die Aggregation von Thrombozyten ist bei der Induktion mit Adrenalin, ADP und Kollagen fast immer gesteigert. Außerdem ist ein erhöhter β -Thromboglobinspiegel in den Thrombozyten nachweisbar. Die Plättchen zeigten eine gestörte Aufnahme von zyklischen AMP.

Nordøy et al. (217) konnten zeigen, daß LDL die Thrombozytenaggregation auf den Endothelzellen verstärken, die Thrombusbildung begünstigen und die hemmende Wirkung der Endothelzellen auf diesen Vorgang vermindern.

Die Plasmalipoproteine haben einen direkten Einfluß auf die Plättchenfunktion (siehe unten). Die Membranproteine verändern ihre Zusammensetzung (54).

Farbiszewski et al. (77) berichteten, daß β -Lipoproteine die Sensibilität der Plättchen für ADP- und Thrombin-induzierte Aggregation verstärken.

Eigene Untersuchungen am Miniaturschwein mit diätetisch induzierter Hyper-B-Lipoproteinämie (Typ II-artig) ergaben eine signifikant erhöhte Plasmaviskosität, einen erhöhten Fibrinogenspiegel, eine gesteigerte "spontane" Plättchenaggregationsneigung und eine vermehrte Plättchenadhäsion und -aggregation an der Gefäßwand in vivo (170, 177).

Als sogenannter atherogener Index wird der Quotient aus HDL-Cholesterin/VLDL + LDL-Cholesterin bezeichnet. Er ist umgekehrt proportional zum Arterioskleroserisiko.

Auf die Lipoproteine wird in diesem Zusammenhang großer Wert gelegt, da ihr Stoffwechsel durch die Hypoxie alteriert wird (siehe Hypoxie und Stoffwechsel der Lipoproteine).

2.2.1.5 Thrombozyt und Arteriosklerose

Mit der Lipidtheorie ist die Genese arteriosklerotischer Veränderungen durch Hypertonie, Rauchen, durch physikalisch/mechanische Läsionen oder durch Röntgenstrahlen, kurz durch Endothelläsionen nicht zu erklären.

Als Basis der Münchener Arbeitsgruppe um Hess und Frost und der sich daraus entwickelten Arbeitsgruppe um Hess, Marshall, Mallasch, gilt die These einer intakten Funktionseinheit von Blut (hauptsächlich Thrombozyten) und der Gefäßwand (hauptsächlich Endothel) (237). Die Theorie dieser Gruppe geht vom Thrombozyten als Schlüsselfigur der initialen Vorgänge der Arteriosklerose aus. In dieser Forschungsgruppe wurden bisher folgende lokale und systemisch wirkenden Angiopathiemodelle am Miniaturschwein untersucht: siehe Tab.: 1.

Tab.: 1 Die wesentlichen bislang erprobten
Angiopathiemodelle (*=unwirksam)

Angiopathiemodelle

A) Lokal einwirkend (von außen an der freigelegten
Arterie):

1. Eisreiz ("Kälteangiitis")
 2. Adrenalinreiz
 3. Stromstoß
-

B) Systemisch einwirkend (exogene Reize und endogene
Einwirkungen):

1. Infusion von Adrenalin/Noradrenalin*
 2. Inhalation von Zigarettenrauch
 3. Inhalation von CO-Luft-Gemischen
 4. Infusion von Fettsäuren
 5. Cholesterinfütterung
 6. Hypothyreose*
 7. Diabetes mellitus (Streptozotozin)
 8. Saccharosefütterung*
 9. Hypertonie
 10. Nikotininfusion u.a.
-

Unter physiologischen Bedingungen kommt es nicht oder nur in nicht beobachtbarem Ausmaß zur Ablagerung von strömenden Elementen des Blutes auf der Gefäßwand. In diesem Sinne sind Lipidinfiltrationen in die Gefäßwand nur Folge von Mikrothromben aus Thrombozyten, die mit Fibrin vernetzt sind und sekundär in der Wand organisiert wurden (207, 204).

Es bestehen nun zwei Möglichkeiten, wie pathologische Reize zum Anhaften von Thrombozyten auf dem Endothel führen können:

- 1. durch direkten Angriff am Blutplättchen
- 2. durch eine Schädigung der Gefäßwand (Endothel) mit sekundärer Adhäsion von Thrombozyten. In diesem Fall verfolgt der Thrombozyt eine physiologische Reaktion der Reparation = Gerinnung.

Die Thrombozyten sind in hohem Maße auf folgende Funktionen spezialisiert:

- Adhäsion an freiliegenden Strukturen (verletzte Gefäßwand) = Primäradhäsion.
- Aggregation, Haftung an bereits abgelagerten Thrombozyten (Gerinnung) = Sekundäraggregation.
- Sekretion von gespeicherten Mediatoren, die auf Endothel, andere Thrombozyten und Gerinnung wirken.

Außerdem sind sie zur Protein- und Fettsäuresynthese fähig; sie besitzen die Fähigkeit zur Phagozytose und sind von immunologischer Bedeutung, das heißt, es findet eine Interaktion mit Viren und Bakterien statt (209).

Normalerweise liegen sie bei schneller Strömung im Blut in einer ellipsoiden Form vor. Sie können aufeinandertreffen, jedoch sehr selten; es entstehen dabei keine dauerhaften Wechselwirkungen.

Dieser Zustand ändert sich sofort, wenn die Thrombozyten aktiviert werden; ein Vorgang, der mit einer "viskösen Metamorphose" (Gestaltwandel) einhergeht. Erstmals wurde der Begriff von Eberth und Schimmelbusch (71) gebraucht. Sie bezeichneten damit die morphologische Änderung, wenn Plättchen an fremden Oberflächen bzw. untereinander "verkleben". Dieser Vorgang ist mit einer Ausbildung von Pseudopodien und mit einer Freisetzung von verschiedenen Stoffen assoziiert (209). Heute wird der Begriff verwendet, wenn die Aktivierung des kontraktilen und sekretorischen Apparates der Plättchen unter dem Einfluß verschiedener Reize zu beschreiben ist (255).

Folgende Reize können eine Aktivierung bzw. eine Aggregation der Thrombozyten herbeiführen: siehe Tab.: 2.

Tab.: 2 Faktoren, die eine Aktivierung bzw. Aggregation
der Thrombozyten herbeiführen können: (mod.
nach 209), (eine Auswahl)

-
- ADP (87, 88)
 - ATP (wahrscheinlich durch Konversion zu ADP), (201)
 - organische Phosphate (GDP, UDP, IDP), (50)
 - Epi- und Norepinephrin (198, 255) (Adrenalin, Noradrenalin)
 - Serotonin (198, 255)
 - langkettige, gesättigte Fettsäuren (55)
 - Kollagen (124, 255)
 - Thrombin (255)
 - Antigen-Antikörper-Komplexe (110)
 - Viren, Bakterien
-

Es ist nicht bekannt, ob alle diese Substanzen eine Aggregation durch den "üblichen" Weg über die ADP-Freisetzung und den Effekt des freigesetzten ADP auf die Plättchen bewirken. Einige Substanzen können möglicherweise auf anderem Wege wirken (209).

Ein Beispiel für eine nicht durch ADP ausgelöste Aggregation ist die Aggregation, die durch alleinig verstärkte Scherung des Blutes zustande kommt, ohne daß dabei ADP im Blut vorhanden ist (148) (möglicherweise kommt es dabei aber zusätzlich zu einer Erythrozytenschädigung mit lokaler Freisetzung kleiner ADP-Mengen (s.u.)).

ADP scheint unter physiologischen Bedingungen die Substanz zu sein, die die Aggregation auslöst (32). Dieses ADP kann aus den Erythrozyten, dem Endothel bzw. auch aus den Thrombozyten selbst bei der "release reaction" freigesetzt werden. Es wird zu AMP abgebaut und wirkt so als Inhibitor für die ADP-ausgelöste Aggregation.

Die alleinige Infusion von ADP führt bei Menschen und bei Tieren zu einem rapiden Abfall der Thrombozytenzahl, außerdem kommen Aggregatbildungen in den Arteriole, Venolen und Kapillaren vor. Nach einem kurzen Intervall jedoch steigt die Zahl der Thrombozyten wieder

auf die Anzahl an, die vor der ADP-Infusion vorhanden war. Es scheint, daß die ADP-induzierten Aggregate nicht sehr stabil sind in vivo (32) ("reversible Aggregation").

Durch die Aktivierung des sekretorischen Apparates werden durch die "release reaction" folgende Substanzen freigesetzt:

ADP, ATP, Adrenalin, Serotonin, Histamin, Kalzium, Plättchenfaktor 3, Fibrinogen, Albumin, Glykoproteine, Heparin-neutralisierender Faktor, Endoperoxide und viele andere mehr (186, 213, 255).

Von diesen Faktoren bewirken einige eine verstärkte Permeabilität des Endothels (206, 210), andere Faktoren führen zur Proliferation der glatten Muskelzellen in der Media (104, 148). Weiterhin bedeutend ist, daß es auch zur Freisetzung von Lipoproteinlipasen am Ort der Adhäsion kommt und zwar wahrscheinlich aus den Endothelzellen (166).

Durch diese Freisetzungsreaktion werden also auch Stoffe frei, die

- Informationen von bereits gereizten auf noch unge-

reizte Thrombozyten übertragen und zu einer Aktivierung dieser führen (Kalzium?);

- die betroffenen Plättchen zu Aggregationszentren werden lassen (ADP) (255).

Diese aus morphologischen Befunden entwickelte Theorie der Arteriosklerose als Resultat der Störung einer Gefäßwand - Bluthomöostase erfährt ihre Ergänzung in letzter Zeit durch die Theorie der Beziehung zwischen Gefäßwand und Plättchen auf molekularer Ebene. Danach ist das ausgewogene Verhältnis zwischen Prostaglandinen in der Gefäßwand und den Blutplättchen die Voraussetzung für die Homöostase, das heißt dafür, daß es nicht zu pathologischen Plättchenadhäsionen kommt.

Der Thrombozyt synthetisiert aus der vierfach ungesättigten Arachidonsäure über zyklische Endoperoxide unter der Wirkung von Zyklus-oxygenase Thromboxan A_2 . Thromboxan A_2 ist der stärkste bisher bekannte Förderer der Thrombozytenaggregation und hat gleichzeitig einen vasokonstriktorischen Effekt. Möglicherweise ist es auch für eine myokardiale Spastik verantwortlich (Prinz-Metall-Angina bzw. Myokardinfarkt) (154, 244).

Prostazyklin (PG I_2) aus den Endothelzellen bewirkt wahrscheinlich über eine Stimulierung der Adenylzyklase eine Zunahme des cAMP in den Plättchen; die Höhe des cAMP korreliert sehr gut mit der Resistenz der Thrombozyten gegen aggregationsfördernde Reize (8). PG I_2 wirkt gleichzeitig vasodilatatorisch.

Für die Gefäßwand-Bluthomöostase ist das Gleichgewicht zwischen Prostazyklin aus der Gefäßwand bzw. dem strömenden Blut und dem Thromboxan A_2 in den Plättchen von großer Bedeutung (112). Es tut sich aus dieser Erkenntnis eine neue Möglichkeit in der Therapie der obliterierenden Angiopathien bzw. der Therapie der Thrombose auf.

Wie bereits erwähnt, hat die Rolle des Thrombozyten in letzter Zeit zunehmende Beachtung gewonnen, v.a. bei einer Reihe von Gefäßerkrankungen und thromboembolischen Erkrankungen. Es gibt Beweise, daß die Aggregate eine Endothelverletzung herbeiführen können und dadurch zum Fokus für weitere Aggregate werden (96, 209). Ashford und Freiman versuchten die Akkumulation von Plättchen auf nicht verletzten Endothelien zu erklären. Sie vermuten, daß das Endothel für Plasmaproteine permeabel wird (release reaction) und dadurch prokoagulatorische Faktoren durch das subendotheliale Gewebe aktiviert

werden. Weiterhin wiesen sie nach, daß Plättchen vom Endothel phagozytiert werden, und daß es eine gegenseitige Beeinflussung von Plättchen und Endothel gibt (10, 209). Dieser Befund, das Anhaften von Thrombozyten am intakten Endothel, wurde auch durch die Münchener Arbeitsgruppe durch zahlreiche Versuche und Untersuchungen mit dem Rasterelektronenmikroskop vor über 15 Jahren überzeugend nachgewiesen.

Durch klinische Studien konnte gezeigt werden, daß Patienten mit venösen Thrombosen, pulmonalen Embolien und thromboembolischen Ereignissen eine kürzere Halbwertszeit der Thrombozyten im Blut, einen größeren Umsatz von Thrombozyten und eine verstärkte Adhäsivität der Thrombozyten aufwiesen als die Patienten der Kontrollgruppe. Es scheint eine Beziehung zwischen Adhäsivität, Halbwertszeit und Umsatz und klinischer Manifestation von thromboembolischen Erkrankungen zu bestehen (208).

Die Mehrzahl der Untersuchungen von Patienten mit arteriosklerotischen Komplikationen zeigte eine vermehrte Thrombozytenretention (d.h. Anlagerung an Fremdoberflächen). Rozenberg und Stormorken stellten allerdings keinen Unterschied in der ADP-induzierten Aggregation zwischen Patienten mit Myokardinfarkt in der Vorgesichte und einer Kontrollgruppe fest (243).

Murphy und Mustard (203) zeigten allerdings eindeutig, daß Patienten, die in ihrer Krankengeschichte Komplikationen der arteriosklerotischen Gefäßerkrankung aufzeigten, eine verkürzte Halbwertszeit und einen erhöhten Umsatz "turnover" von Thrombozyten hatten gegenüber Patienten, die keine Manifestation der Krankheit aufwiesen; ebenso bestand eine gute Korrelation zwischen Thrombozytenretention, -Halbwertszeit und -Umsatz.

Diese verstärkte Thrombozytenadhäsivität zeigte sich auch bei Diabetikern (209, 244). Wall et al. (289) nahmen als Maß für die Thrombozytenaggregation bei Diabetikern die im RIA bestimmte Mengen von β -Thromboglobulin (β -TG), ein plättchenspezifisches Protein, das während der Aktivierung freigesetzt wird. β -Thromboglobulin war bei sechs von sieben Patienten erhöht.

Der Einfluß der Blutfette auf die Thrombozytenreagibilität zeigte, daß bei einer fettarmen Diät die Adhäsion der Thrombozyten bei den Patienten vermindert war gegenüber den Patienten, die eine normale Diät erhielten (209). Nordøy et al. fand eine enge Beziehung zwischen dem Typ und der Menge des Fettes, das Ratten gefüttert wurde, und einer ADP-induzierten Aggregation in vivo; er wies eine vermehrte Sensibilität der Plättchen für

die thrombin-induzierte Aggregation nach, die durch eine Fettdiät induziert wurde (216).

Hampton und Mitchell (198) stellten eine vermehrte elektrophoretische Mobilität der Thrombozyten und eine erhöhte Empfindlichkeit für ADP bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit fest; sie fanden einen Faktor im Plasma der Patienten, der die normalen Plättchen verändert, so daß sie eine vermehrte elektrophoretische Mobilität zeigten. Aus dieser Untersuchung zogen sie den Schluß, daß es zwei Komponenten gibt: ein LDL, in dem die aktive Komponente Lecithin ist, und ein Enzym, das Lecithin zu Lysolecithin umwandelt, das für die gesteigerte Sensibilität der Plättchen für ADP verantwortlich ist (198, 209).

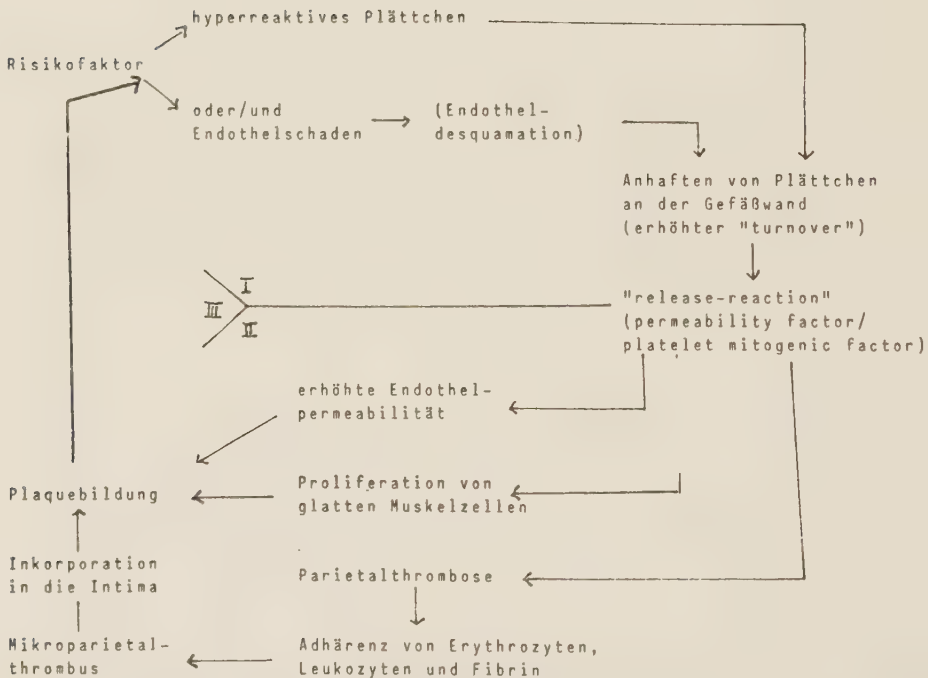
Es läßt sich also zeigen, daß der Thrombozyt und seine veränderte Reagibilität offenbar ein entscheidender Faktor bei der Entstehung der Arteriosklerose ist. Diese Reagibilität kann zusammenfassend durch folgende Parameter geändert werden:

- Einwirkung der Gefäßwand auf vorbeifließendes Blut (Endothelschädigung ("injury"), Interaktion mit dem Subendothel).

- Primäre Änderung der Thrombozyteneigenschaften.
- Veränderung des Blutmilieus, das sekundär zu einer Änderung der Thrombozyteneigenschaften führt.
- Biophysik der Blutströmung (hohe Scherkräfte in den Arterien, Turbulenzen an Gefäßabgängen) (nach 115, 116, 173).

Auf dem Boden dieser Erkenntnisse, die durch viele eigene Versuche mit Miniaturschweinen gewonnen wurden (siehe Tabelle 1), wurde von Marshall das folgende Atherogeneseschema unter Berücksichtigung des Thrombozyten, des Endothels und des Myozyten aufgestellt: siehe Abbildung 4.

Abb.: 4 Atherogeneseschema unter Berücksichtigung der Rolle der Blutplättchen, des Endothels und der Gefäßwandmyozyten (I=Stadium der drohenden Arteriosklerose; II= Stadium der frühen Atherogenese; III=Stadium der irreversiblen stenosierenden, obliterierenden Arteriopathie (nach 171)).



Zum Abschluß sei noch bemerkt, daß Plättchen in Folge eines pathologischen Reizes adhärent werden können und offenbar folgenlos integriert werden, vorausgesetzt, daß die Reize ein gewisses Maß an Intensität, Dauer und Häufigkeit nicht überschreiten. Dies wäre bereits ein Mechanismus der Regression ganz initialer Gefäßwand-schäden (178).

2.2.1.6 Arteriosklerose und Häodynamik

Die Rolle des Risikofaktors Hypertonie als häodynamische Größe zeigt sich vor allem in der Beobachtung, daß arteriosklerotische Veränderungen im Niederdrucksystem praktisch nicht auftreten. Ein typisches Beispiel für die Druckabhängigkeit von arteriosklerotischen Veränderungen ist die Aortenisthmusstenose: proximal der Stenose findet man arteriosklerotische Veränderungen, distal jedoch nicht (247).

An Krümmungen, Aufzweigungen und Abgängen von Gefäßen konnte nachgewiesen werden, daß es zu einer Strömungsverteilungsänderung mit Stromabhebungen, Turbulenzen, Stellen mit vermehrter und verminderter Wandscherbeanspruchung, mit erhöhter Energiedichte und vermindertem

Massenaustausch kommt. Es wird angenommen, daß dadurch das Endothel verletzt wird ("injury") und vermehrt permeabel wird, vor allem für Lipide, aber auch für Albumin (233).

Es ist aber nicht nur das Endothel betroffen, sondern auch die Thrombozyten können durch eine erhöhte Schergeschwindigkeit aktiviert werden; es kommt zur Freisetzungsreaktion ("release reaction") und zur Aggregation (230). Bei niederen Scherraten haben die Thrombozyten eine verminderte Adhärenzneigung, bei erhöhten Scherraten haben sie eine signifikant erhöhte Reagibilität (230, 267).

2.3 Tierversuche und Tiermodelle in der Arterioskleroseforschung

"Moderne Medizin ist ohne Tierversuch nicht mehr denkbar" sagen die einen; und sie haben recht. Ärzte, "Natur- und Sozialwissenschaftler, die mit Tieren experimentieren", so sagen die anderen, "beschäftigen sich bei weitem zu wenig, wenn überhaupt, mit der Zuverlässigkeit und den Grenzen von Tierversuchen"; und sie haben oft auch recht (225).

Diese Feststellung zeigt die Problematik der Tierversuche auf und bringt die Diskussion über Nutzen und Grenzen dieser Versuche in Gang. Der Tierversuch dient der medizinischen, naturwissenschaftlichen Erkenntnisgewinnung. Auf das Tier wird deshalb zurückgegriffen, weil sich an ihm isoliert, modellartig Prozesse untersuchen lassen, die ohne Zerstörung der Integrität des Systems nicht erreicht werden können. Für die Forscher stellen sie ein Modell dar, mit dem sie versuchen, Hypothesen zu prüfen, wie sie an Menschen nicht oder nur bis zu gewissen Grenzen geprüft werden können (290).

Normalerweise wird in der angewandten Medizin zuerst die Diagnose gestellt, ehe die Entscheidung über die Be-

handlung fällt; ebenso wird bei der Erkenntnisgewinnung über unbekannte Krankheiten, der ihr ähnelnde oder gleiche Zustand durch Behandlung des Versuchstieres erst hergestellt und danach die Untersuchung vorgenommen, welche der Aufklärung dient. Ein Beispiel hierfür wäre die Durchführung einer Hypophysektomie zum Finden des Wachstumshormons (STH). Dieses Vorgehen entspricht einer Grundlagenforschung.

Der nächste Schritt ist die angewandte Forschung; es erfolgt die Auswertung von Erkenntnissen für die Therapie. Die Arzneimittelforschung folgt in ihrem Vorgehen diesem Ansatz.

Heute wird immer mehr versucht, durch Alternativmethoden den Tierversuch zu ersetzen, was auch sehr wünschenswert ist (vor allem in der Kosmetikindustrie). Die Tendenz der Entwicklung geht bei den Tierversuchen in Richtung:

Ersetzen - Einsparen - Entlasten.

Diese These ist prinzipiell als richtig anzusehen, doch wird der Tierversuch in vielen Bereichen nicht ersetzbar sein.

Anschließend einige Beispiele dafür, daß der Tierversuch für die Menschen von großem Nutzen war und ist.

- Es gäbe kein Serum gegen Diphtherie (Emil von Behring, 1901).
- Es gäbe keine Insulintherapie bei Diabetikern (Banting und Mac-Leod, 1923).
- Es gäbe keine Sulfonamidtherapie (Domagk, 1939).
- Es gäbe keine moderne Operationstechnik (Transplantationschirurgie u.a.).
- Es gäbe keinen Erkenntnisgewinn für die Tiermedizin (!).

Entscheidend ist, daß man bei der Wahl der Tierart hinsichtlich der jeweiligen biologischen Fragestellung die dem Menschen am ähnlichsten reagierende auswählt; daraus wird man mit einer sehr großen Wahrscheinlichkeit Ergebnisse erhalten, die auch auf den Menschen übertragbar sind (44, 232).

Im Falle der Arterioskleroseforschung ist es notwendig, frühzeitige Veränderungen der Blutgefäße erfassen zu können. Dazu sind Gefäßentnahmen zur mikroskopischen Untersuchung unbedingt notwendig; aus diesen Gründen ist es also nicht möglich, den Menschen als Versuchssubjekt zu verwenden. Ein weiteres Problem ist, daß die Arteriosklerose viele Jahre stumm fortschreitet und klinisch nicht erfaßbar ist; daher ist die Entwicklung der Krankheit in ihren frühen Phasen beim Menschen nicht zu verfolgen. Es ist auch nicht möglich, den Wirkungsmechanismus von Risikofaktoren gezielt und isoliert zu untersuchen.

Allgemein müssen bei der Auswahl der Versuchstiere folgende Kriterien berücksichtigt werden (232):

- Empfänglichkeit unter standardisierten physiologischen Bedingungen;
- leichte Verfügbarkeit zu vernünftigen Preisen aus eingeführten Rassen;
- gute Handhabung und adäquate Größe für alle geplanten Labormaßnahmen;

- psychosoziales Verhalten - als Antwort auf die experimentelle Situation - kann das Ergebnis beeinflussen (232).

Zusammenfassend sollte das ideale Versuchstier in der Arterioskleroserecherche auf alle "Risikofaktoren" und auf deren Kombination möglichst gleichartig wie der Mensch reagieren.

Es muß mindestens eines der drei folgenden Kriterien erfüllen (169):

1. Eine relative Vereinfachung des Experimentes mit der Möglichkeit, die Zahl der Einzelexperimenten gemäß den statistischen Anforderungen auf das erforderliche Mindestmaß zu steigern;
2. eine Abkürzung des Experimentes;
3. eine ausreichende Analogie zur menschlichen Arteriosklerose bezüglich:
 - a) Morphologie
 - b) Genese
 - c) Beeinflussung der Entwicklung (z.B. Medikamente).

Hinsichtlich dieser Kriterien haben sich insgesamt der Schimpanse (23, 56, 259) und das Schwein am besten bewährt. Wegen vieler spezifischer Vorteile und der u.a. gegenüber Affen ausgesprochen guten Praktikabilität hat sich das Schwein bzw. das Miniaturschwein für die Forschung in diesem Bereich durchgesetzt.

Für ganz spezielle Fragestellungen können andere Tiere Vorteile bieten (z.B. abhängig von der spontanen Arterioskleroseneigung, vom Fettstoffwechsel u.a.).

2.3.1 Das Schwein/Miniaturschwein in der Arterioskleroseforschung

Warum hier das Schwein von uns schwerpunktmäßig eingesetzt wird, hat folgende Gründe:

Hervorragende Übereinstimmung mit den Menschen bezüglich Ernährung, Verdauung, Stoffwechsel, Neigung zu Fettansatz, "Lebensführung" bezüglich Bewegungsmangel, Übereinstimmung im Arteriensystem bezüglich Größenordnung (Wandstärke) und feinstruktureller Elemente (Wandaufbau), Blutgerinnung, Fibrinolyse, Lipoproteinmuster, Endokrineum, Neigung zu frühzeitiger, spontaner Arteriosklerose mit Neigung zu ischämischen Infarkten in Herz und Gehirn (61, 82, 139, 164, 182, 183).

In ihrer formalen Genese, in ihrer Morphologie und Verteilung gleicht die Arteriosklerose des Schweines grundsätzlich der Arteriosklerose des Menschen (59, 62, 159, 164, 268). Vor allem Dahme und Mitarbeiter zeigten durch eine Vielzahl von histologischen Untersuchungen die gleichen strukturellen arteriosklerotischen Veränderungen beim Schwein wie beim Menschen (59, 60, 61, 62, 63), das heißt vielfältige Kombination proliferativer und degenerativer Vorgänge mit der Tendenz zur Atherombildung in der sklerotischen Intima.

Das Schwein entwickelt altersabhängig eine spontane Arteriosklerose (159, 169), deren Entwicklung durch spezifische Diäten (vor allem mit gesättigten Fettsäuren und Cholesterin) verstärkt und beschleunigt werden kann (81, 187). Nach Versuchen vieler Arbeitsgruppen (59, 62, 159, 268), hat sich das Schwein als Tier herausgestellt, das alle wichtigen Kriterien für die Arterioskleroseforschung erfüllt.

Die ursprünglichen erheblichen Nachteile - der Größe, des Gewichtes, der Krankheitsanfälligkeit, der aufwendigen Haltung des Hausschweines - sind durch die Züchtung widerstandsfähiger Miniaturschweinrassen hinfällig geworden (139, 169).

Bei diesen Züchtungsversuchen entstanden mehrere Rassen dieser sogenannten Miniaturschweine, die sich je nach spezieller Fragestellung unterschieden.

1958 wurde in den Hanford-Laboratorien (USA) mit der Züchtung der Hanford-Miniaturschweine begonnen. Seit 1966 wurden sie im Institut für Tierhygiene der Universität München (damaliger Vorstand: Prof. Dr. Dr. J. Kallich) weitergezüchtet.

Speziell auf dem Gebiet der Arterioskleroseforschung hat es sich sehr bewährt (165, 169, 170, 182). Es ist sehr widerstandsfähig, relativ billig in der Haltung und immer noch groß genug, um schwierige Operationen und häufige Blut- und Gewebeentnahmen ohne ernste Schädigung des Tieres zuzulassen (82, 169, 182).

Auch im Rahmen der Untersuchungen der Gruppe um Marshall hat sich das Tier außerordentlich bewährt. Hinsichtlich der durchgeführten Angiopathiemodelle siehe Tabelle 1 (84, 86, 168, 170, 172, 173, 181, 184, 185, 224).

2.4 Hypoxie

2.4.1 Hypoxie, Definition

Unter Hypoxie wird eine Herabsetzung des Sauerstoffpartialdruckes im Blut bzw. in Körpergeweben verstanden (227).

Hypoxämie ist der spezifische Ausdruck für den verminderten O_2 -Partialdruck im arteriellen Blut (252), wobei die Hypoxie zur Hypoxämie führt.

Von Anoxie wird gesprochen, wenn der Sauerstoffpartialdruck gleich 0 mmHg beträgt.

2.4.2 Die Rolle des Sauerstoffs und sein Transport im Blut

Sauerstoff ist ein farb-, geruch- und geschmackloses Gas; es ist das auf Erden häufigste und in größter Menge vorkommende Element. Es ist für die meisten Lebewesen, bis auf wenige anaeroben Lebewesen, das "Muß" fürs Leben überhaupt.

Vereinigung eines Elementes mit Sauerstoff heißt Oxidation, der Prozeß, der für die Energiegewinnung notwendig ist. Die Aufnahme von Sauerstoff ins Gewebe erfolgt durch Diffusion aufgrund eines Konzentrationsgefälles.

Der Sauerstoffgehalt des Blutes ist praktisch mit dem an Hämoglobin gebundenen Sauerstoff gleichzusetzen (98% des Sauerstoffs), da nur eine sehr geringe Menge Sauerstoff physikalisch gelöst wird; bei einem Partialdruck von 100 mmHg (13,33 kPa) werden nur 0,13 mmol/l gelöst.

Das Hämoglobin als Transportmittel besteht aus vier Untereinheiten; es ist ein Protein und macht ca. 1/3 der Zellmasse der Erythrozyten aus (223). Es besteht beim Erwachsenen aus zwei α - und zwei β -Ketten, die annähernd tetraedrisch zusammengefügt sind und je ein Häm-Molekül tragen. Jede der vier Untereinheiten trägt in ihrem Inneren einen Hämanteil, an dessen Porphyrin-Eisen (Fe^{2+}) der Sauerstoff reversibel angelagert wird (Oxygenierung).

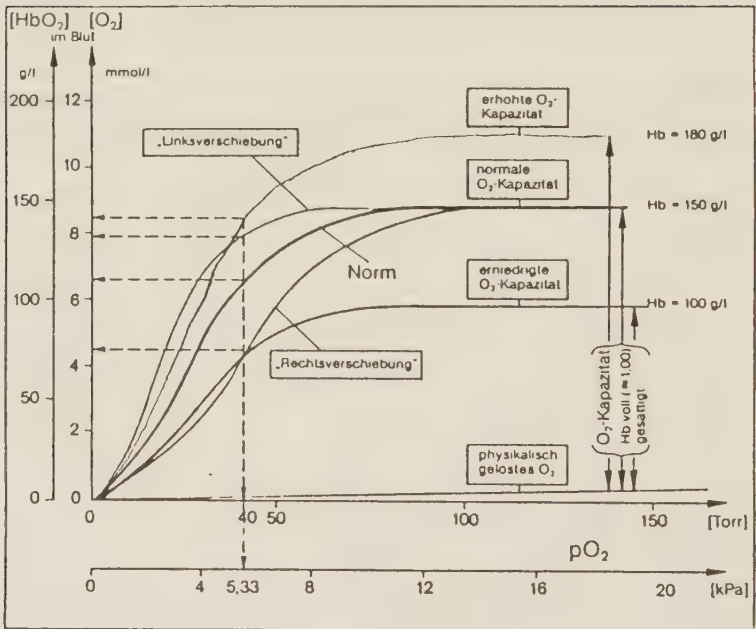
Ab einem gewissen Sauerstoffpartialdruck (rd. 150 mmHg) ist das Hämoglobin mit Sauerstoff weitestgehend (asymptotische Annäherung) abgesättigt und der Sauerstoffgehalt kann durch einen noch höheren Sauerstoffdruck

nicht vergrößert werden. Der tatsächlich oxygenierte Anteil des gesamten Hämoglobin wird O₂-Sättigung genannt und als relativer Anteil der O₂-Kapazität angegeben; sie beträgt normalerweise 0,98 (pO₂ von 100 mmHg), im venösen Blut bei einem pO₂ von 40 mmHg 0,75. Sie gibt also an, wieviel Prozent Hämoglobin bei einem bestimmten Sauerstoffangebot beladen sind.

Unter der Sauerstoffkapazität des Blutes versteht man dessen maximale O₂-Aufnahmefähigkeit/definierter Volumeneinheit (91). Sie hängt vom Hämoglobingehalt und von der Temperatur ab. Bei konstanter Temperatur bindet 1 g Hämoglobin maximal 1,38 ml O₂ (0,062 mmol O₂). Geht man von einem durchschnittlichen Hb-Gehalt des Blutes von 150 g/l aus, ergibt sich eine Kapazität von 9,3 mmol/l bzw. 0,207 l O₂/l Blut (223).

In der Sauerstoffbindungskurve des Blutes wird die Sauerstoffkonzentration im Blut (mmol/l) gegen den Sauerstoffpartialdruck in mmHg, Torr bzw. KPa aufgetragen; siehe Abbildung 5.

Abb.: 5 O_2 -Bindungskurve des Blutes (265).



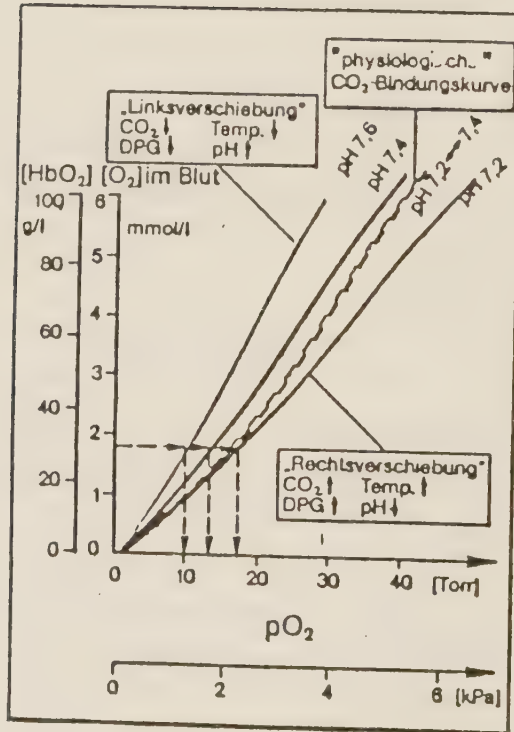
Der charakteristische S-förmige Verlauf ist typisch für einen kooperativen Anlagerungseffekt, das heißt, daß bei der Anlagerung von vier Sauerstoffmolekülen an das Hb-Tetramer, das erste sehr langsam (Häm der α -Kette), das zweite und dritte leichter und das vierte Molekül 100 mal schneller aufgenommen wird.

Der biologische Vorteil des sigmoiden Verlaufs liegt vor allem darin, daß das Hämoglobin den Sauerstoff leichter im Bereich der Gewebszellen bei dem dort herrschenden niedrigen Sauerstoffpartialdruck (20-40 mmHg) abgeben kann.

Der Verlauf der Sauerstoffbindungskurve wird durch die Temperatur, den pH-Wert, den CO_2 -Druck und die Konzentration von organischen Phosphaten beeinflusst; hierbei wird die Kapazität nicht beeinflusst, sondern nur die Affinität des Hämoglobins.

Abbildung 6 zeigt die Ursachen einer Links- bzw. Rechtsverschiebung der Sauerstoffbindungskurve.

Abb.: 6 O₂-Bindungskurve des Blutes (Ausschnitt) und ihre Einflußgrößen (265).



Eine Rechtsverschiebung bedeutet, daß bei gleichem Sauerstoffpartialdruck weniger Sauerstoff an das Hämoglobin gebunden ist bzw. umgekehrt, daß bei einem bestimmten O_2 -Gehalt des Blutes der Sauerstoffpartialdruck höher ist; die Sauerstoffaffinität nimmt also ab.

Eine Linksverschiebung hat die gegenteilige Wirkung, das heißt Zunahme der Sauerstoffaffinität; das bedeutet, daß die Sauerstoffaufnahme in der Lunge erleichtert wird, die Sauerstoffabgabe im Gewebe erschwert wird.

Unter psychologischen Verhältnissen stehen die Wirkungen von Änderungen des pH-Wertes bzw. des CO_2 -Druckes im Blut auf die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins im Vordergrund.

Diese beiden Einflüsse werden als Bohr-Effekt zusammengefaßt. Zur Zeit kann noch nicht mit Sicherheit entschieden werden, ob die nach CO_2 -Druckänderung im Blut zu beobachtende Rechts- bzw. Links-Verlagerung der Sauerstoffbindungskurve ausschließlich auf die gleichzeitig damit einhergehende pH-Wert-Änderung (Henderson-Hasselbach-Gleichung) zurückzuführen ist, oder ob außerdem eine spezielle Wirkung auf die O_2 -Affinität des Hämoglobins existiert.

Die Erhöhung der 2,3-Diphosphoglyzerat-Konzentration und die Erhöhung von ATP führen zur Rechtsverlagerung. 2,3-Diphosphoglyzerat entsteht auf einem Nebenweg der Glykolyse; es ist in gleicher molarer Konzentration wie das Hämoglobin in den Erythrozyten vorhanden. Es lagert sich an das desoxygenierte Hämoglobinmolekül an und setzt die O_2 -Affinität herab; das erleichtert die O_2 -Abgabe in der Peripherie und gewährleistet eine bessere Sauerstoffversorgung des Gewebes (120).

Bei der Hypoxie führt der Sauerstoffmangel zu einer Hyperventilation mit vermehrtem Kohlendioxidverlust, infolgedessen der pH-Wert des Blutes und der Erythrozyten ansteigt (Alkalose). Gleichzeitig führt die vermehrte Bildung des Desoxyhämoglobins mit der damit verbundenen Aufnahme von Protonen zu einem Anstieg des intraerythrozytären pH-Wertes. Dies bewirkt die Abnahme der Konzentration von freiem 2,3-Diphosphoglyzerat, das sich, wie oben erwähnt, bevorzugt an Desoxyhämoglobin bindet. Die Alkalisierung innerhalb des Erythrozyten führt zu einer Erhöhung der Glycolyserate vorwiegend durch Aktivierung der Phosphofruktokinase, wodurch vermehrt 1,3-Diphosphoglyzerat entsteht. Demzufolge nimmt auch die Produktion von 2,3-Diphosphoglyzerat zu. Da die 2,3-Diphosphoglyzerat-phosphatase durch einen pH-

Anstieg gehemmt wird, tragen Hypoxie und Alkalose auch über eine Hemmung dieses Enzyms zu einem Konzentrationsanstieg bei.

Der durch diese Vorgänge vermittelte Anstieg der 2,3-Diphosphoglyzeratkonzentration während einer Hypoxie oder Alkalose wird offenbar durch einen Rückkopplungsprozeß reguliert. Mit steigender Konzentration des nicht-permeablen 2,3-Diphosphoglyzerat-Anions nimmt der intraerythrozytäre pH-Wert aufgrund von Änderungen des Donan-Gleichgewichts wieder ab. Der Abfall des pH-Wertes wirkt also dem durch die Hypoxie hervorgerufenen pH-Anstieg entgegen, das heißt, die erhöhte 2,3-Diphosphoglyzerat-Biosyntheserate wird bei hohem 2,3-Diphosphoglyzeratspiegel wieder auf Normalwerte reduziert.

2.4.3 Verschiedene Formen der Hypoxie und ihre Entstehungsmechanismen

Je nach Größe der Zeitspanne unterscheidet man eine akute Hypoxie (u.a. durch plötzlichen Druckabfall in Flugzeugen), eine schnell einsetzende Hypoxie (u.a. beim Aufsteigen mit dem Flugzeug) und eine chronische Hypoxie (u.a. bei längerem Aufenthalt in der Höhe). Die Aus-

wirkung des Zeitfaktors wird z.B. darin deutlich, daß ein schneller Höhengaufstieg schlechter als ein langsamer vertragen wird (42).

2.4.3.1 Hypoxämische Hypoxie

Unter diesem Begriff versteht man eine Hypoxie, die durch mangelnde O_2 -Aufladung des Blutes entsteht.

Ursachen hierfür können sein:

- zu tiefer Sauerstoffpartialdruck in der Außenluft

Der Sauerstoffanteil in der Umgebungsluft bleibt von 0 - 110.000 m konstant 20,95%; der Luftdruck nimmt aber kontinuierlich ab und damit auch der Sauerstoffpartialdruck (pO_2), siehe Tabelle 3.

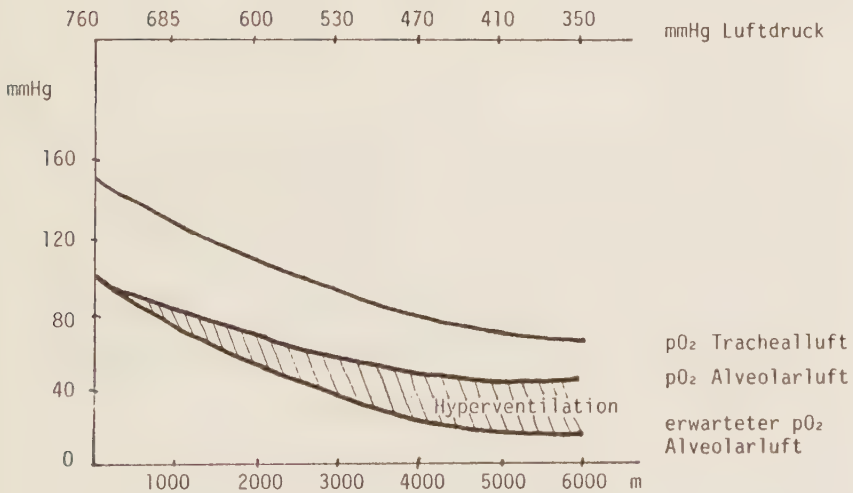
Tab.: 3 Luftdruck, inspiratorischer O₂-Partialdruck in der angefeuchteten Einatemluft und alveolärer O₂-Partialdruck in Abhängigkeit von der Höhe ü.M.. Mit den in Spalte 3 angegebenen O₂-Konzentrationen läßt sich der mit der Höhe abnehmende P_{O₂} in Meereshöhe simulieren (100 mmHg 13,3 kPa), (252).

1 Höhe ü.M. (m)	2 Luftdruck (mmHg)	3 O ₂ -Gehalt entspr. Meereshöhe (Vol.-%O ₂)	4 insp. O ₂ - Partialdruck feucht (mmHg)	5 alveolärer O ₂ -Partial- druck (mmHg)
0	760	20,95	149	105
2000	596	16,4	115	76
3000	526	14,5	100	61
4000	462	12,7	87	50
5000	405	11,2	75	42
6000	354	9,8	64	38
7000	308	8,5	55	35
8000	267	7,4	46	32
10000	199	5,5	32	
14000	106	2,9	12	
19000	49	1,4	0,4	

Auf Meereshöhe beträgt der Luftdruck 760 mmHg, der Sauerstoffpartialdruck der Umgebungsluft 159 mmHg. Der pO_2 der Trachealluft mißt 149 mmHg, in der Alveolarluft nur noch 105 mmHg.

Betrachtet man nun die entsprechenden Werte auf verschiedenen Höhen, so ergibt sich folgendes Bild: Abbildung 7.

Abb.: 7 Sauerstoffpartialdruck (pO_2) in Abhängigkeit von der Höhe über Meer in der Tracheal- und Alveolarluft. Durch Hyperventilation wird ein höherer alveolärer pO_2 erreicht als theoretisch erwartet (298). (Siehe auch Abbildung 18).



Diese Form von Hypoxie wurde in den Versuchen im Rahmen der vorliegenden Arbeit angewandt.

- Eine verminderte oder völlig ruhende Atemtätigkeit

Diese Form entsteht z.B. bei Lähmungen der Atemmuskulatur (Myastenia gravis, Curare) oder bei Lähmungen des Atemzentrums, oder durch einen zu hohen Außendruck auf den Thorax (beim Tauchen in Tiefen von mehr als 150 cm).

- Fehlende alveoläre Ventilation, trotz tätiger Atemmuskulatur

Werden die Atemwege durch Fremdkörper verlegt, oder liegt ein Spasmus der Bronchialmuskulatur (Asthma bronchiale) vor, oder ist die alveoläre Fläche durch ein Lungenödem, einen Pneumothorax vermindert, so wird der Sauerstoffbedarf trotz genügend großem äußeren Angebot und tätiger Atemmuskulatur nicht gedeckt.

- Fehlender oder verminderter Sauerstoffaustausch zwischen Alveolen und Blut

Dieser Mechanismus tritt z.B. bei einem zu geringen Blutfluß in den Lungenkapillaren (Lungenembolie) oder wegen eines Diffusionshindernisses (Lungenfibrose) ein.

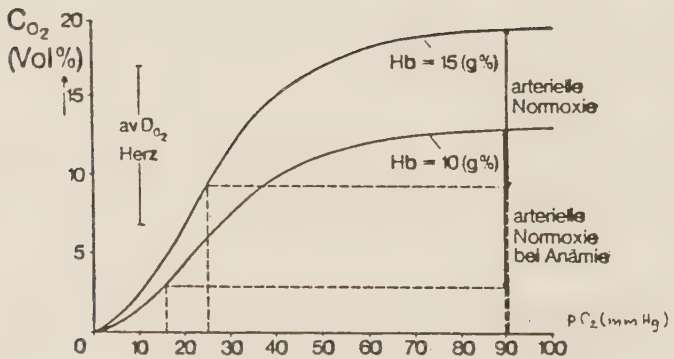
2.4.3.2 Anämische Hypoxie

Der Begriff beinhaltet die unzureichende Sauerstoffkapazität des Blutes (siehe 2.4.2).

Ursachen dafür sind:

- Mangel an Erythrozyten, z.B. durch Blutverlust, verminderte Erythrozytenbildung, (Knochenmarkschädigung, Vitamin B₁₂-Mangel) oder vermehrten Erythrozytenabbau.
- Mangel an Hämoglobin trotz ausreichender Erythrozytenzahl (hypochrome Anämie), wie sie z.B. durch Eisenmangel hervorgerufen wird.
- Fehlbildungen von Hämoglobin, ein Beispiel hierfür wäre die Sichelzellenanämie.
- Unwirksamkeit des Hämoglobins, z.B. durch eine CO-Vergiftung (siehe unten) oder durch eine Met-Hämoglobin-Bildung (Fe³⁺, Oxidation, nicht Oxygenierung, das heißt nicht reversible Anlagerung von Sauerstoff).

Abb.: 8 Einfluß einer Anämie (Hb=10g-%) auf die O_2 -Partialdruckänderungen im Kapillarblut, dargestellt für die Bedingungen im Myokard bei körperlicher Ruhe (Ordinate: O_2 -Konzentration C_{O_2} ; Abszisse: O_2 -Partialdruck P_{O_2}) (252).



Wie in Abbildung 8 am Beispiel des Herzmuskelgewebes wiedergegeben wird, stellt sich unter diesen Bedingungen bei unveränderter Sauerstoffentnahme durch das Gewebe eine sehr niedrige Sauerstoffkonzentration während der Kapillarpassage im Blut ein. Der zugehörige Sauerstoffpartialdruck kann insbesondere am venösen Kapillarende Werte erreichen (venöse Hypoxie), die eine ausreichende Sauerstoffdiffusion zu den Orten des Sauerstoffverbrauchs unmöglich machen (252).

2.4.3.3 Ischämische Hypoxie

Sie entsteht durch eine verminderte Durchblutung der Kapillaren. Sie führt im Vergleich zu Normalbedingungen zu einer stärkeren Sauerstoffausschöpfung des Blutes während des Kapillarflusses und zu einer Vergrößerung der arteriovenösen Differenz der Sauerstoffkonzentration. Die direkte Folge ist ein im Vergleich zu Normalbedingungen besonders ausgeprägter Sauerstoffpartialdruck-Abfall im Kapillarblut, der durch gleichzeitige Erniedrigung des Sauerstoffpartialdruck-Gefälles zum Gewebe, Ursache für eine mangelhafte Sauerstoffversorgung der Zellen werden kann (252, 223, 120, 265).

Mögliche Gründe dafür sind:

- Allgemeiner Blutdruckabfall, wie zum Beispiel im Schock oder bei Herzversagen.
- Lokale Durchblutungsstörungen durch Gefäßverengungen, durch Gefäßverlegungen (Embolie, Thrombose).

2.4.3.4 Hypoxie wegen zu langer Diffusionswege

Sie entsteht dann, wenn es zu einer Vermehrung des Gewebes kommt, ohne daß sich dabei die Zahl der Blutkapillaren mitvermehrt. Eine Kapillare kann nämlich nur einen in seiner Dicke begrenzten Gewebszylinder mit Sauerstoff versorgen. Der Radius des sogenannten Kroghschen Zylinders ist durch den Sauerstoffpartialdruck in den Kapillaren, durch die Sauerstoffdiffusionsfähigkeit und durch den Sauerstoffverbrauch des Gewebes bestimmt. Für maximal tätiges Muskelgewebe wurde ein Radius von ca. 20 μm errechnet (265).

2.4.3.5 Zytotoxische Hypoxie

Dieser Begriff beinhaltet zwar ein genügendes Sauerstoffangebot an die Zelle, aber eine ungenügende Verwertung durch die Zelle. Blausäure z.B., blockiert die Reaktion von Sauerstoff mit Substraten, indem es zu einer Hemmung der Zytochromoxydase führt; ein ähnlicher Mechanismus wird auch bei der Kohlenmonoxidvergiftung diskutiert (siehe unten) (120, 265).

2.5 Kohlenmonoxid und Hypoxie

Diese Form der Hypoxie soll in dieser Arbeit besondere Berücksichtigung finden, da sie einmal sicher eine der häufigsten beruflich ausgelösten Formen ist und zum anderen durch Inhalieren des Zigarettenrauches ausgelöst wird. Kohlenmonoxid, ein quantitativ besonders wichtiger Inhaltsstoff des Zigarettenrauches, ist möglicherweise für die Tatsache mitverantwortlich, daß das Inhalieren des Zigarettenrauches ein Risikofaktor erster Ordnung für die Entstehung der Arteriosklerose ist.

Kohlenmonoxid gehört grundsätzlich zu den Spurengasen in der Atmosphäre; es entsteht bei jeder Art von unvollständiger Verbrennung fossiler Brennstoffe, z.B. durch Otto- und Dieselmotoren, Heizungen, Laboratorien, technisch-industrielle Prozesse bei Verbrennung von Stadtgas, Kohle u.a.

Der Hauptanteil in der Luft stammt aus der Verbrennung von Kraftstoff in Fahrzeugmotoren (Abgas enthält rd. 2-4 Vol% Kohlenmonoxid, es können auch bis zu 13 Vol% sein) und aus den Heizungsanlagen der Wohnungen.

Besonders gefährdete Berufsgruppen sind Arbeiter an Hochöfen, in Metallgießereien und Kokereien, Kalk- und Zementfabriken. Ebenso bedroht sind vor allem durch den Kraftfahrzeugverkehr Polizisten, Beschäftigte in Parkhäusern und Großgaragen und TÜV-Angestellte (Prüfstand). Es zeigten sich hier COHb-Werte von bis zu 13,6% (in Einzelfällen bis rund 20%).

Kohlenmonoxid wird ausschließlich durch die Lunge aufgenommen und wirkt dann als Blutgift. Der größte Teil wird im Ruhezustand mit einer Halbwertszeit von vier Stunden abgeatmet. Ein noch nicht genau bekannter Teil wird im Körper zu Kohlendioxid aufoxydiert und ebenfalls über die Lunge abgeatmet. Kohlenmonoxid lagert sich wie Sauerstoff an das Eisen des Hämoglobins an und blockiert so die Valenz für Sauerstoff. Da die Affinität des Kohlenmonoxids pH-abhängig zwischen 210 und 300mal größer ist als die des Sauerstoffs, fällt schon bei einer geringen Kohlenmonoxidkonzentration ein großer Anteil des Hämoglobins für den Sauerstofftransport aus (9). 1 g Hb kann 1,33 ml CO oder O₂ binden; da die Bindung von CO an das Hb-Molekül 10 mal langsamer eintritt als bei O₂, die Dissoziation von O₂ aber rd. 2.400 mal schneller als die von CO erfolgt, ergeben sich die oben angeführten Affinitätsunterschiede (174, 175).

Bei einem Volumenanteil von 0,08 Vol% liegen ca. 50% des Hämoglobins als COHb vor (275). Die daraus resultierende Hypoxie wird noch dadurch verstärkt, daß durch die Bildung von COHb die Dissoziationskurve des noch unblockierten OxyHb nach links verschoben wird und dabei auch ihre Form ändert, siehe Abbildung 9.

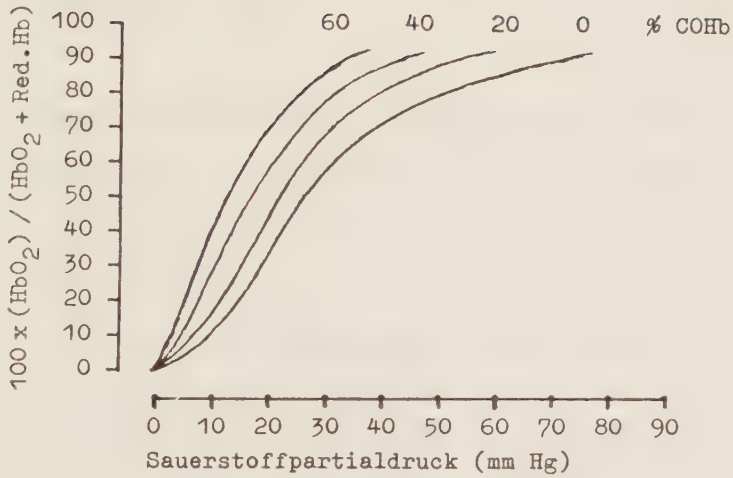


Abb.: 9 Einwirkungen des COHb auf den Sauerstofftransport des Blutes (303)

Diese Änderung der Dissoziationskurve kommt durch den Haldane-Effekt zustande, das heißt, die Belegung der vier Untereinheiten des Hämoglobins erfolgt nicht unabhängig voneinander, sondern je mehr Fe mit CO beladen ist, desto stärker binden die übrigen Zentralatome den Sauerstoff.

Ein weiterer Mechanismus, der die Dissoziationskurve des Sauerstoffs nach links verschiebt, ist die Abnahme der intrazellulären 2,3-DPG-Konzentration unter der Bildung von CO-Hämoglobin (194). Bei steigender Hämoglobinkonzentration sinkt also die Sauerstoffkonzentration des Gewebes nicht nur durch die verminderte Sauerstoffkapazität, sondern auch durch eine verminderte Abgabe des Sauerstoffs an das Gewebe (238, 241, 280).

20% des resorbierten Kohlenmonoxids wechseln in den Extravasalraum über und werden hauptsächlich an Myoglobin gebunden; so wirkt Kohlenmonoxid möglicherweise auf den Metabolismus des Gewebes, da seine Affinität zu Myoglobin größer ist als zu Hämoglobin (12, 53, 175, 248). Myoglobin nimmt am Sauerstofftransport vom Bluthämoglobin zu den Mitochondrien im Gewebe teil (248).

Für die Entstehung der Hypoxie sind aber nicht nur allein die oben angeführten Vorgänge von Bedeutung, sondern auch die Hemmung der Atmungskette in den Mitochondrien durch Hemmung der Zytochrom- a_3 -Oxydase durch Kohlenmonoxid (rund 9 mal stärkere Affinität für O_2) (9, 19, 20, 53, 100).

Weiterhin wurden Veränderungen der SGOT, der Malat- und Sorbitdehydrogenase beschrieben. In wieweit dies ein spezifisch toxischer Effekt des Kohlenmonoxids bzw. ein Effekt der Hypoxie ist, bleibt noch ungeklärt.

Es lassen sich jedoch möglicherweise spezifisch toxische Kohlenmonoxidwirkungen beobachten: Bei Anoxie kommt es zu einer Blutdrucksteigerung, während es bei einer Kohlenmonoxidvergiftung zu einer Blutdrucksenkung kommt. Diese Blutdrucksenkung kommt durch eine zentrale Regulationsstörung zustande. Ebenfalls zentral verursacht zeigte sich eine Steigerung des Grundumsatzes verbunden mit einer Schilddrüsenvergrößerung, die durch eine Hypoxie ohne Kohlenmonoxidwirkung nicht auszulösen war (150, 234).

Eine weitere spezifische Wirkung des Kohlenmonoxids ist die Hemmung von gewissen Enzymen. Dies sind Häm-haltige

Enzyme, wobei die sogenannten "CO-bindenden Enzyme" besondere Bedeutung haben. Dies sind TPN (triphosphopyridine nucleotide, das heißt, NADPH)-gekoppelte Zytochrome, die Steroide, Medikamente und Karzinogene hydroxylieren (248). Weiterhin werden kupferhaltige Enzyme durch Kohlenmonoxid gehemmt (248).

Die Hemmung dieser Enzyme ist auch vom Verhältnis des CO/O_2 abhängig; sie beträgt 50%, wenn der Quotient gleich 1 ist.

Die endogene, physiologische Kohlenmonoxidproduktion durch den Abbau des Pyrrolfarbstoffes bewirkt eine Sättigung des Hämoglobins von weniger als 1%. Bei Rauchern aber bzw. bei Kohlenmonoxid-Exponierten steigt die Sättigung auf Werte von 10-15% COHb. Dies ist aber gleichbedeutend mit einer ausgeprägten Hemmung der oben angeführten "CO-bindenden Enzyme" (248). Bei einem gesteigerten Hämoglobinsatz, z.B. bei hämolytischen Anämien, können endogen bereits COHb-Werte bis zu 5% auftreten.

Eine Abnahme des Sauerstoffangebotes, das zu einem Mangel an Sauerstoff im Gewebe führt, vergrößert den Quotienten CO/O_2 , was ebenfalls eine Hemmung der Enzymak-

tivität bedeutet. Es scheint, daß eine Abnahme der Sauerstoffspannung den gleichen biologischen Effekt bezüglich der "CO-bindenden Enzyme" hat, wie die Zunahme von Kohlenmonoxid. Diese Enzymhemmung ist sehr wahrscheinlich für die Zunahme der Plasmalipide nach Kohlenmonoxidexposition verantwortlich (248).

2.5.1 Kohlenmonoxid und Arteriosklerose

Die Bedeutung des Kohlenmonoxids als Inhaltsstoff des inhaliierten Zigarettenrauches als Faktor in der Entstehung von Arteriosklerose wird immer noch heftig diskutiert und ist noch nicht vollständig geklärt. Verschiedene Theorien werden vertreten, worunter sowohl die Hypoxie (siehe unten) als auch spezielle Wirkungen des Kohlenmonoxids als Faktoren für die Genese der Arteriosklerose herangezogen werden.

Vor allem die Arbeitsgruppen um Astrup und Kjeldsen widmeten sich dieser Thematik. Sie untersuchten den Einfluß von Kohlenmonoxid (90 - 180 ppm) auf die Entwicklung der Arteriosklerose an Cholesterin-gefütterten Kaninchen und machten folgende Beobachtungen:

1. Die Konzentration von Cholesterin im Gewebe der Aorta war signifikant höher als bei Tieren der Kontrollgruppe.
2. 75% der begasten Tiere zeigten an ihrem Herzen makroskopisch degenerative Veränderungen und Haemorrhagien; nur ein Tier der Kontrollgruppe zeigte ähnliche Veränderungen. Mikroskopisch zeigten sich am Herzen fettige Degenerationen der Muskelfasern und perivaskuläre Nekrosen.
3. Bezüglich der Intima zeigten sich mikroskopisch fokale degenerative und reparative Veränderungen wie Endothelschwellung und subendotheliales Ödem; diese Veränderungen waren von Frühformen der Arteriosklerose nicht zu unterscheiden (12, 16).

In späteren Untersuchungen wurde intermittierend exponiert, wobei sich bei einer Begasung von 24 Stunden pro Tag im Vergleich zu vier Stunden pro Tag ein fünfmal höherer Cholesteringehalt in der Aortenwand fand (17).

Als Ursachen für die Veränderungen wurden Störungen im Lipidstoffwechsel (Hemmung der Lipoproteinlipase) und Zunahme der Endothelpermeabilität durch die kohlenmonoxid-verursachte Hypoxie verantwortlich gemacht.

Wurde die Serum-Cholesterinkonzentration durch individuelle Fütterung konstant gehalten, fanden sich keine Unterschiede in der Cholesterinkonzentration in der Aortenwand bei exponierten und nicht-exponierten Tieren (14); die vorher gefundenen Veränderungen waren nicht mehr reproduzierbar (15).

Die früheren Ergebnisse, nämlich eine Zunahme des Cholesteringehaltes in der Gefäßwand, wurden aber auch von anderen Forschungsgruppen bestätigt.

Topping (280) z.B. stellte bei seinen Untersuchungen sowohl bei akuter als auch bei chronischer Kohlenmonoxideinwirkung eine Cholesterinakkumulation in der Intima und eine Exazerbation einer bestehenden Arteriosklerose fest. Er berief sich auf Ayeres et al. (18), die zeigten, daß bei Menschen und Tieren eine Zunahme des koronaren Blutflusses unter Kohlenmonoxidwirkung zu verzeichnen war. Dies läßt annehmen, daß unter der Anwesenheit von COHb die kardiale Sauerstoffaufnahme limitiert wird und u.a. auch durch die Bindung von Kohlenmonoxid an Myoglobin. Weiterhin zeigte sich eine Verschiebung des Quotienten aus Laktat/Pyruvat in Richtung des reduzierten im Myokard; ursächlich hierfür ist ebenfalls die verminderte Sauerstoffaufnahme.

Eine andere Arbeitsgruppe perfundierte menschliche Koronarien mit Kohlenmonoxid-angereichertem Blut und stellte eine vermehrte Aufnahme von radioaktiv markiertem Cholesterin aus Plasmalipoproteinen fest (248). Diese Beobachtung war unabhängig von der COHb-Konzentration im Blut und war hauptsächlich das Ergebnis des verminderten arteriellen Sauerstoffangebotes. Dieser hypoxische Effekt war gehäuft in arteriosklerotischen Gefäßen zu beobachten, da sie einen erhöhten Bedarf an Sauerstoff haben und sekundär eine vermehrte Aufnahme und Oxydation von exogenen freien Fettsäuren zeigten (201).

Die Auswirkungen des Kohlenmonoxids auf die Oxidation-Reduktion-Reaktion führen auch zur Hemmung von Schritten in der Cholesterin-Biosynthese (94), was potentiell einen vorteilhaften Effekt bezüglich der Arteriosklerose hat. Die plasmatische Konzentration von Cholesterin reguliert die hepatische Cholesterinsynthese über einen Feedback-Mechanismus; wenn Kohlenmonoxid die Cholesterinsynthese in der Leber hemmt (Zytochrom 450), fällt die Plasmacholesterinkonzentration. Dies ist jedoch für in vivo-Verhältnisse kaum als real anzunehmen (94).

Die durch Kohlenmonoxid verminderte Sauerstoffaufnahme in der Leber verringert die Sekretion von VLDL und verkleinert die Clearance der Chylomikronen- und VLDL-Abbauprodukte. So begünstigt Kohlenmonoxid nicht nur über eine Schädigung der Arterienintegrität die Arteriosklerose, sondern auch über eine verringerte hepatische Clearance für Lipoproteine (26).

Topping (279) perfundierte Rattenlebern bei einem COHb von 12% mit einem pO_2 von 90 - 100 mmHg und stellte eine Zunahme der Fettsäurensynthese in der Leber fest.

Bei der chronischen Kohlenmonoxidexposition scheint vor allem die hypoxische Wirkung auf die Gefäßwand im Vordergrund zu stehen (12); zusätzlich alteriert Kohlenmonoxid bei chronischer Exposition möglicherweise den Metabolismus der Plasmalipoproteine. Menschen, die einer dauernden Kohlenmonoxidbelastung ausgesetzt sind und ein COHb von 13% aufweisen, zeigen einen langsamen und allmählichen Anstieg des Plasmacholesterinspiegels; dieser Anstieg ist wesentlich langsamer als der Anstieg, der während einer Hypoxie durch Höhenexposition auftritt. Als Ursache hierfür scheint eine Abnahme der Lipoproteinlipase-Aktivität verantwortlich zu sein (146).

Die Beeinflussung des Lipidstoffwechsels durch Kohlenmonoxid betrifft nicht nur die absolute Höhe des Lipoproteinspiegels, sondern auch das relative Verhältnis der einzelnen Fraktionen zueinander (284). Es kommt zu Veränderungen sowohl der hepatischen (siehe oben) (277, 279, 280), als auch der Lipoenzyme der Gefäßwand (248, 278), was die Ablagerung der Lipide in der Gefäßwand möglicherweise begünstigt. Es sind dies vor allem die HDL-Lipoproteine, die besonders in ihrer Abbaugeschwindigkeit beeinflusst werden.

Die Ähnlichkeit zwischen hyperkapnischer und hypoxischer Atherogenese, die bei Kaninchen beobachtet wurde, führte zu dem Glauben, daß beide eine Hypoxie durch mangelndes Sauerstoffangebot in der Arterienwand hervorgerufen (13). Die durch CO-Sättigung des Blutes entstehende Hypoxie und Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve führte zu der Annahme, daß die CO-Wirkung auf die Gefäßwand als direktes Ergebnis dieser Veränderung zustande kommt (13, 241, 258). Wenn es auch sicher ist, daß diese Veränderungen die Fähigkeit des Sauerstofftransportes und der Sauerstoffabgabe in die Arterienwand beeinträchtigen, so ist doch das Ausmaß der Hypoxie nicht bekannt.

Schneidermann et al. (258) nahmen an, daß die Linksverschiebung der Dissoziationskurve nur einen nicht signifikanten Einfluß auf das luminale Sauerstoffangebot hat, und daß das atherogenetische Potential des Kohlenmonoxids durch den direkten zellulären Effekt und nicht durch die Hypoxie aufgelöst wird.

Die durch Kohlenmonoxid entstehende Hypoxie scheint schwerwiegender zu sein als die entsprechende Hypoxie alleine, da das Kohlenmonoxid möglicherweise einen direkten zellulären Effekt auf die Permeabilität des Endothels für Plasmalipoproteine hat. Die daraus resultierende Hypoxie des Mediagewebes limitiert die Fähigkeit der Gefäßwand, mit den Infiltrationen "fertig zu werden" (258). Es zeigt sich auch, daß intermittierende Exposition, z.B. bei Rauchern, schwerwiegendere Veränderungen hervorruft, da es zu keiner Kompensation durch vermehrte Vaskularisierung kommen kann (13).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß es möglicherweise eine spezifische Wirkung des Kohlenmonoxids gibt, die nicht nur alleine durch die ausgelöste Hypoxie erklärbar ist. In Bezug auf die induzierte Arteriosklerose scheint es jedoch so zu sein, daß der zelluläre Effekt des Kohlenmonoxids und die Kohlenmonoxid-induzierte mu-

rale Hypoxie synergistisch wirken und zu einer gefährlichen Akkumulation von LDL-Lipoproteinen führen (258, 264, 277).

Bezüglich der Zunahme der Permeabilität von Kapillaren unter Kohlenmonoxidexposition zeigte die Forschungsgruppe um Parving (220) eine Zunahme der Permeabilität für radioaktiv markiertes Albumin und für γ -Makroglobuline, deren Konzentration über die transkapilläre Verschwinderate bei 16 Versuchspersonen nach Kohlenmonoxidexposition bestimmt wurde (220). Die Untersuchungen stimmen mit denen von Siggaard Andersen et al. (264) erhaltenen Ergebnissen, und zwar der gesteigerten Plasma-Clearance für Albumin nach Kohlenmonoxidexposition (sechs bis zwölf Stunden) bei sechs Studenten, überein.

Die Zunahme der transkapillären Verschwinderate für Albumin zeigte sich jedoch bei der drei- bis fünfstündigen hypoxischen Exposition nicht. Es zeigte sich hier jedoch eine Abnahme des Plasmavolumens, das während Kohlenmonoxidexposition nicht zu beobachten war. Diese Diskrepanz könnte durch eine hypoxisch-induzierte Hyperventilation erklärt werden (264).

Die Gruppe um Marshall, Hess und Mitarbeiter führte u.a. Untersuchungen über die hämorheologischen und gefäßschädigenden Wirkungen niedriger Kohlenmonoxidkonzentrationen am Miniaturschwein durch. Die Schweine wurden mit einem CO-Luft-Gemisch von 160, 185 und 420 ppm CO für vier Stunden pro Tag an 1 bis 16 Tagen beatmet: Lichtmikroskopisch zeigten sich keine Veränderungen der Gefäßwand. Bei den rastermikroskopischen Untersuchungen fanden sich Adhäsionen von formveränderten Thrombozyten auf dem Gefäßendothel bereits schon nach einer einmaligen vierstündigen Exposition von 160 bzw. 185 ppm CO.

Bei der höheren Konzentration (420 ppm CO) konnten nach vierstündiger Beatmung gemischte Mikroparietalthromben auf dem Gefäßendothel gefunden werden.

Nach vorläufigen transmissionselektronenmikroskopischen Untersuchungen müssen die Thrombozytenadhäsionen und auch Adhäsionen mononukleärer Elemente intraendothelialen Schädigungsherden zugeordnet werden (180, 181).

Hämorheologisch fand sich ein signifikanter Anstieg der Plättchenaggregationsneigung bei 160 und 185 ppm CO; 420 ppm CO führte zum Anstieg von Hämatokrit, Blut- und Plasmaviskosität und der Plättchenaggregationsneigung.

Diese Untersuchungen zeigen, daß bereits niedrige Kohlenmonoxidkonzentrationen in akuter Exposition zu hämorheologischen und an der Gefäßwand zu morphologischen Veränderungen führen können.

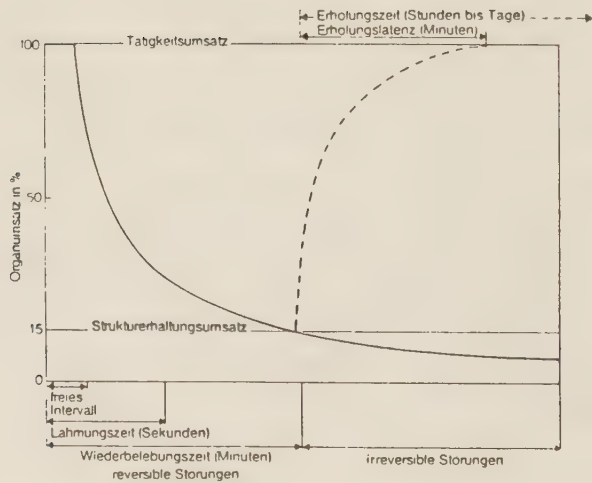
Es läßt sich also zusammenfassend sagen, daß CO als Bestandteil des inhalierten Zigarettenrauches und als Umweltbelastungsstoff ein potenter Schädigungsfaktor für die Gefäßwand zu sein scheint. Es kann möglicherweise die Thrombozytenfunktion stören und hämorheologische Veränderungen im Blut herbeiführen, die im Rahmen der Atherogenese als "Plusfaktoren" zu werten sind (möglicherweise sind es sogar - kausale - Risikofaktoren).

Unter diesem Aspekt scheint auch die neuerliche Diskussion um den MAK-Wert für Kohlenmonoxid (USA auf 30 ppm, inzwischen auch in der Bundesrepublik Deutschland) gerechtfertigt.

2.6 Auswirkung der Hypoxie auf die Zellfunktion und den Organismus

Sauerstoffmangel ruft nach einem kurzen freien Intervall, in dem die Zellfunktion noch voll erhalten ist, eine, bei weiter dauernder Hypoxie, Einschränkung des Zellfunktionsstoffwechsels und damit der Zellfunktion hervor. Sobald mit abnehmendem Energievorrat auch ein verminderter Tätigkeitsumsatz der Zelle nicht mehr möglich ist, tritt die vollständige Lähmung der Zellfunktion ein. Wie aus Abbildung 10 zu entnehmen ist, kann die Zellstruktur mit Hilfe der noch vorhandenen Energiereserven je nach Höhe des Energiebedarfs noch für Minuten bis Stunden aufrecht erhalten werden, so daß die Störung reversibel bleibt und bei einem Nicht-Fortschreiten in die totale, langdauernde Anoxie eine Wiederbelebung möglich ist. Irreversible Zellschäden und schließlich der Zelltod setzen ein, wenn der Struktur-erhaltungsumsatz nicht mehr gewährleistet ist (51, 252).

Abb.: 10 Verhalten des Zellumsatzes nach akuter ischämischer Hypoxie in schematischer Darstellung. Unten: Charakteristische Zeitintervalle, in denen nach Einsetzen der Gewebe-Hypoxie reversible und irreversible Störungen auftreten. Gestrichelte Kurve: Veränderungen des Zellumsatzes nach rechtzeitiger Wiederherstellung einer Normoxie. Oben: Charakteristische Zeitintervalle der Erholung (mod. nach 252)



Am Gesamtorganismus beobachtet man bei O_2 -Mangel im allgemeinen eine Minderung der körperlichen und geistigen Fähigkeiten, sowie schnelle Ermüdung und Unbehagen.

Spezielle Kennzeichen des Sauerstoffmangels sind Willensschwäche, Schlafbedürfnis und Apathie, aber auch Euphorie (Höhenrausch) sowie Dyspnoe, Tachypnoe, Appetitlosigkeit, Schwindel, Erbrechen und Kopfschmerz. Diese Symptome, bekannt auch unter dem Begriff der Höhenkrankheit, können je nach Disposition und Situation alleine oder in unterschiedlichen Kombinationen auftreten (103, 129, 155, 252).

Schematisch unterscheidet man aufgrund der Auswirkungen des Sauerstoffmangels vier Zonen, die durch Wirkungsschwellen getrennt sind (siehe Abbildung 18).

In der Indifferenzzone werden die Funktionen des Organismus gar nicht oder nur wenig beeinträchtigt.

In der Zone der vollständigen Kompensation beobachtet man einen Anstieg der Pulsfrequenz, des Herz-Zeit-Volumens und des Atemvolumens; psychische und physische Leistungsfähigkeit sind deutlich vermindert. In dieser Zone bewegten wir uns bei unseren Versuchen.

In der Zone der unvollständigen Kompensation (Gefahrenzone), die einem Sauerstoffgehalt von weniger als 12,7 Vol% entspricht, zeigen sich zunehmende Funktionsausfälle. Die Störungsschwelle bei ca. 4.000 m Höhe und einem Sauerstoffgehalt von 12,7 Vol% wird auch als Sicherheitsgrenze bezeichnet; bei Überschreiten dieser Grenze treten Muskelzuckungen, Blutdruckabfall und schließlich Bewußtseinseintrübung auf.

In der kritischen Zone mit einem Sauerstoffgehalt von weniger als 8,5 Vol% bzw. höher als 7.000 m und einem alveolären pO_2 von 30 - 35 mmHg treten lebensbedrohliche zentralnervöse Störungen auf.

Die Belastung des Organismus durch Hypoxie löst kurz-, mittel- oder langfristige Anpassungsmechanismen aus.

Innerhalb von Stunden ablaufende Anpassungsvorgänge bezeichnet man als "Höhenumstellung". Bei Anpassungsvorgängen, die mehrere Tage bis Monate dauern, spricht man von "Höhenakklimatisation". Im Rahmen der Untersuchungen in dieser Arbeit wird man daher mit den Vorgängen der "Höhenumstellung" konfrontiert sein.

2.6.1 Auswirkungen der Hypoxie auf das Herz-Kreislauf-System

Die Hypoxie führt aufgrund einer sympathikotonen Reaktion zu einer Zunahme der Herzfrequenz und zum vermehrten Auftreten von Extrasystolen. Das Herz-Minuten-Volumen ist in Ruhe vergrößert; die Herz-Minuten-Reserve ist stark erniedrigt. Der systemische Blutdruck ist bei akuter Exposition durch die hypoxisch bedingte Vasodilatation erniedrigt (155). Der koronare Blutfluß ist bei Höhenbewohnern 30% niedriger, ohne daß ein anaerober Stoffwechsel zustande kommt; es zeigt sich eine Zunahme von Arterienästen, Anatomosen und Kapillaren im Myokard (136, 199).

Im EKG lassen sich T-Inversionen nachweisen als Zeichen für die Hypoxie. Weiterhin läßt sich nach länger dauerner Hypoxie eine Rechtsherzhypertrophie aufgrund des erhöhten pulmonalen Widerstandes finden.

Als Ursache für die Erhöhung des pulmonalen Widerstandes werden mehrere Mechanismen diskutiert. Haas und Mitarbeiter (102) wiesen eine Degranulation von perivaskulären Mastzellen nach, die zu einer akuten Vaskokonstriktion führt.

Bekannt und allseits anerkannt ist der Reflex von Euler-Liljestrand, das heißt, bei Verminderung des Sauerstoffangebots kommt es reflektorisch zur Vasokonstriktion in den jeweiligen Lungenabschnitten.

Meyrick et al. (194) wiesen bei Ratten, die einer länger dauernden Hypoxie ausgesetzt waren, eine Intimaproliferation und Hyperplasie der Media in den Arteriolen der Lunge nach. Diese Ergebnisse wurden auch von anderen Autoren bestätigt (73).

McKenzie et al. (189) entdeckten bei Ratten eine Vermehrung der Kollagen- und Nicht-Kollagen Proteine im Truncus pulmonalis schon nach einer Hypoxie-Expositionsdauer von drei Tagen, was zu einer verminderten Dehnbarkeit der Gefäßwände führt.

2.6.2 Auswirkungen der Hypoxie auf die Atmung

Durch das Absinken des Sauerstoffpartialdruckes im Blut wird via Chemorezeptoren an der Aorta (Glomus aorticum) und an der Arteria carotis (Glomus caroticum) über Bahnen im Nervus vagus und Nervus glossopharyngeus die Atmung beschleunigt, um den Sauerstoffpartialdruck im

Blut wieder anzuheben. Durch die daraus resultierende Kohlendioxiderniedrigung im Blut (respiratorische Alkalose) wird via zentrale Chemorezeptoren jedoch der Atemantrieb wieder vermindert. Es stellt sich daher ein Gleichgewicht von Phasen mit Hyperventilation und Phasen mit Hypoventilation ein.

2.6.3 Auswirkungen der Hypoxie auf den Sauerstofftransport

Aufgrund der erniedrigten alveolären Sauerstoffpartialdruckes nimmt der arterielle Sauerstoffpartialdruck ab. Die Gestalt der Sauerstoffbindungskurve wird wie in 2.4.2 beschrieben von der Temperatur, dem pH-Wert, dem $p\text{CO}_2$ und dem 2,3-Diphosphoglyzerat-Gehalt der Erythrozyten beeinflusst.

Der Effekt des CO_2 auf die Affinität des Hämoglobins wurde 1904 erstmals von Bohr beschrieben. Er beruht auf der Konfigurationsänderung des Hämoglobinmoleküls.

Außer der Temperatur werden alle oben angeführten Parameter von der Hypoxie beeinflusst.

Durch die Hyperventilation verringert sich der CO_2 -Gehalt im Blut, das heißt, durch eine respiratorische Alkalose verschiebt sich die Sauerstoffbindungskurve nach links. Die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins ist somit vorübergehend vergrößert. Nach metabolischer Rekompensation und allmählichem Anstieg der 2,3-Diphosphoglyzeratkonzentration in den Erythrozyten wandert die Kurve nach rechts (152, 193, 283, 288).

Das 2,3-Diphosphoglyzerat entsteht in den Erythrozyten im Nebenschluß der Glykolyse. Es bindet sich an die N-terminale Aminogruppe der β -Kette des Hämoglobins. An dieser Stelle greift auch das CO_2 -Molekül an (222). Eine erhöhte intraerythrozytäre 2,3-Diphosphoglyzeratkonzentration vermindert die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins. Als Ursache des intrazellulären Anstiegs ist der Anstieg des pH-Wertes verantwortlich. Bei chronischer Hypoxie steigen die 2,3-Diphosphoglyzeratkonzentrationswerte um das 1,5-fache an (2, 299).

Im Bereich von lokaler Gewebsazidose, wie sie bei Hypoxie durch den anaeroben Stoffwechsel auftritt, wird die Sauerstoffbindungskurve weiter nach rechts verschoben, das heißt, die Sauerstoffabgabe wird begünstigt.

2.6.4 Einfluß der Hypoxie auf die Erythropoese

Der Anstieg der Erythrozytenkonzentration im Blut korreliert direkt mit der Dauer und dem Ausmaß der Hypoxie (288).

Bereits 1893 wurde beobachtet, daß die Hypoxie als Stimulus für die Erythropoese wirkt. Damals dachte man an eine direkte Wirkung des Sauerstoffmangels auf das Knochenmark (49, 195).

1948 wurde von Bonsdorff et al. (nach 288) der Begriff des Erythropoetins verwandt. Erythropoetin ist ein Glykoprotein. Es wird auch unter Normoxie gebildet, da es für die normale Erythropoese notwendig ist. Vermutlich wird es in der Leber als Erythropoetinogen gebildet und durch ein Enzym, das in der Niere gebildet wird, aktiviert.

Es wirkt über einen Proliferationsreiz auf unreife Vorstufen der Erythropoese im Knochenmark; daneben stimuliert es auch die Ausreifung der Megakaryozyten (288). Durch die erhöhten Erythropoetinwerte unter Sauerstoffmangel kommt es zu einer Polyglobulin im Blut. Hierdurch wird die Sauerstoffkapazität, das heißt, die Zahl der

Sauerstoffträger im Blut erhöht, gleichzeitig wird jedoch auch die Viskosität gesteigert und somit das Fließverhalten des Blutes beeinträchtigt.

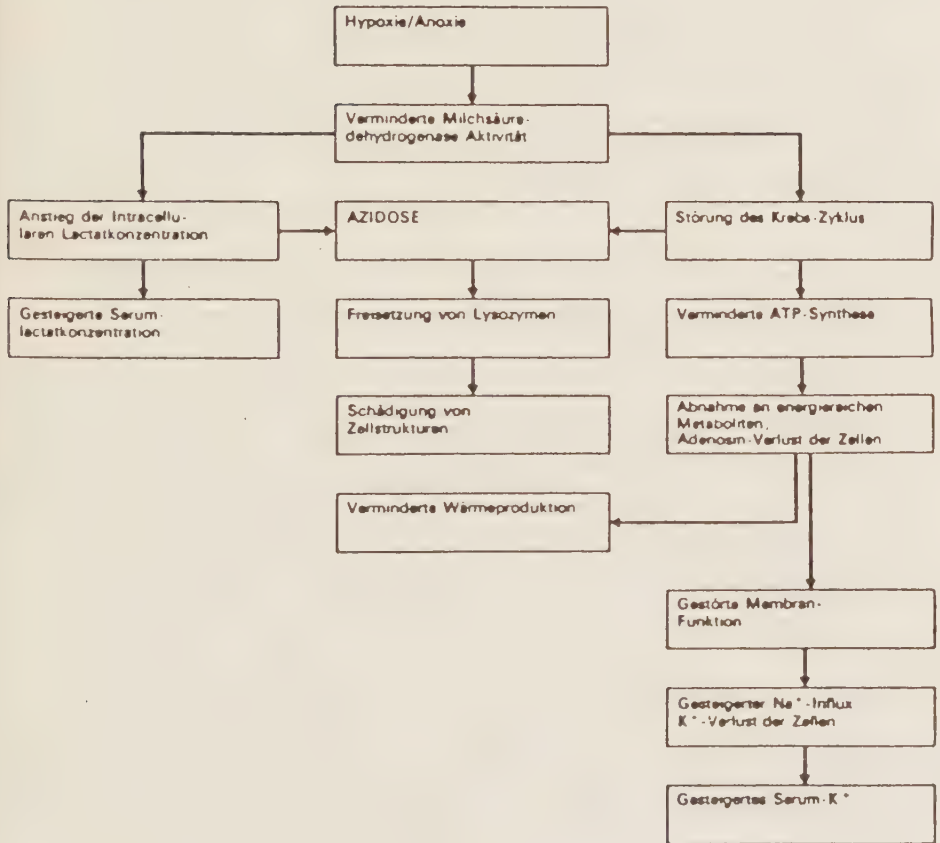
2.6.5 Auswirkungen der Hypoxie auf den Stoffwechsel

In diesem Zusammenhang soll nur die Auswirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel behandelt werden; die Veränderungen im Lipidstoffwechsel werden im Zusammenhang mit den Auswirkungen der Hypoxie auf die Arteriosklerose erläutert (siehe unten).

Bei Sauerstoffmangel wird durch anaerobe Glykolyse Energie gewonnen; Pyruvat wird zu Laktat reduziert; als H-Donator dient NADH. Das entstandene Laktat wird zur Leber transportiert und dort abgebaut und zur Glykogenresynthese verwendet (Cori-Zyklus).

Ist der Sauerstoffgehalt im Blut vermindert, fehlt es der mitochondrialen Atmungskette an Substrat und der Prozeß der oxidativen Phosphorylierung, das heißt der Gewinnung von Energie in Form von ATP, ist vermindert; der Gehalt von ADP im Blut nimmt somit zu.

Abb.: 11 Auswirkungen der Hypoxie auf den Stoffwechsel
(nach 155)



2.6.6 Einfluß der Hypoxie auf die Hämostase

In den letzten Jahren wurde eine Fülle von Veränderungen der plasmatischen und thrombozytären Hämostase bei hypoxischen Zuständen beschrieben, ohne daß man bisher ein einheitliches Modell erhalten konnte oder gar pathophysiologische Vorgänge in den Wechselwirkungen zwischen pulmonalem Gefäßsystem, pulmonaler Hypertonie und Hämostase aufdecken konnte.

Bei Versuchen mit indischen Soldaten, die in einer Höhe von 3.600 bis 5.500 m stationiert wurden, fand man in den ersten Tagen der Höhenexposition Hinweise für eine Hyperkoagulabilität mit gesteigerter Fibrinolyse (266). Im einzelnen zeigte sich eine verringerte Blutungszeit, ein Anstieg der Thrombozytenzahl und eine verlangsamte Gerinnselretraktion. Die Faktoren X und XII waren erhöht, während Fibrinogen und Faktor VIII verringert waren.

Bei den Soldaten, die Symptome einer Höhenkrankheit im Sinne eines Höhenlungenödems entwickelten, nahm die Plättchenadhäsivität, Fibrinogen und Faktor VIII signifikant zu (266).

Bei Patienten mit einer chronisch respiratorischen Insuffizienz und einem sich daraus entwickelnden Cor pulmonale wurden erniedrigte Thrombozytenzahlen und ein erhöhter Fibrinogenspiegel beschrieben (269). Es fand sich eine erhöhte Malondialdehyd-Konzentration bei einer erhöhten Thrombozytenaggreabilität in vitro (101). Weiterhin fand man eine verringerte Konzentration von Antithrombin III. Antithrombin III inaktiviert die Serumproteasen der plasmatischen Gerinnung; dies sind vor allem der aktivierte Faktor X und Thrombin.

Was die Ursachen für die verringerten Thrombozytenzahlen bei chronischer Exposition sind, ist bisher noch nicht geklärt. Möglicherweise sind sie eine Folge einer verkürzten Thrombozytenlebenszeit und/oder einer verringerten Thrombozytenproduktion im Knochenmark. Die Antwort bleibt jedoch noch offen. Megakaryozytenkulturen zeigten unter hypoxischen Bedingungen Reifungsstörungen, die Polyploidisierung nimmt ab, sie zeigen weniger Endomembranen und mehr Granula (288).

Tierexperimentelle Befunde sprechen dafür, daß unter Hypoxie Thrombozyten in der Lungenstrombahn vermehrt sequestriert werden (101).

Weiterhin zeigten Patienten mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung eine erhöhte Reaktionsbereitschaft der Thrombozyten im Sinne einer gesteigerten "release reaktion", was sich an einer Erhöhung der Konzentration von β -Thromboglobulin im Plasma widerspiegelte (214). β -Thromboglobulin wird als Ausdruck der Thrombozytenaktivität durch deren α -Granula sezerniert (58).

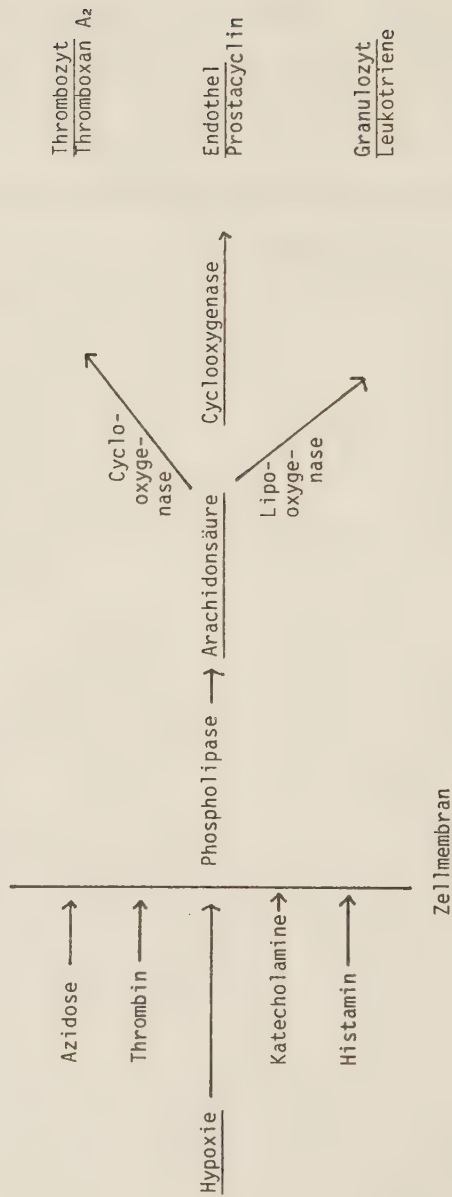
Neben einer direkten Stimulierung durch Hypoxie und Azidose wird auch eine erhöhte Katecholaminkonzentration, wie sie in Folge von hypoxischen Zuständen auftritt, als Auslöser für die Aktivierung der Thrombozyten diskutiert (288).

Diese Stimuli wirken aber nicht nur auf die Thrombozyten, sondern auch auf die Gefäßwand und auf die Leukozyten, in denen die Phospholipase aktiviert wird und Kalzium freigesetzt wird. Hierdurch wird Arachidonsäure aus der Phospholipidschicht der Zellmembranen frei. Über die Cyclooxygenase entsteht Thromboxan A₂, das für die Thrombozytenaggregation und für eine gleichzeitige Vasokonstriktion zuständig ist.

Aus der Arachidonsäure entstehen aber auch über die Lipoxygenase verschiedene Leukotriene, die ebenfalls eine

Vasoaktivität zeigen. Sie erhöhen außerdem die Gefäßpermeabilität und die Leukozytenaggregabilität. Diese gesteigerte Gefäßpermeabilität ist möglicherweise auch für das unter hypoxischen Bedingungen entstehende Lungenödem verantwortlich (288), siehe Abbildung 12.

Abb.: 12 Die Hypoxie stimuliert indirekt durch gänzlich unterschiedliche Faktoren die Freisetzung von Arachidonsäure aus der Innenschicht der Zellmembranen. Im Thrombozyten und der Endothelzelle führt dies zur Bildung von Prostaglandinen mit gegensätzlicher Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur und die Thrombozytenaggregation. In den Leukozyten entstehen Leukotriene, welche die zelluläre Abwehr und die Gefäßpermeabilität steigern (nach 288).

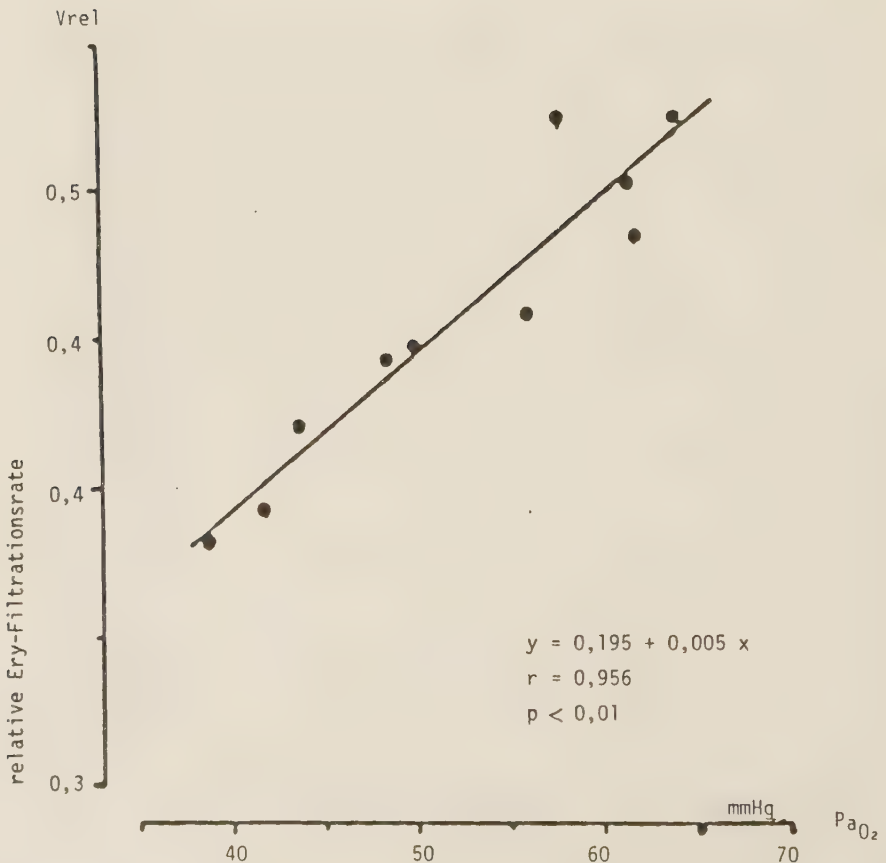


Die meisten Prostaglandine werden bei der Passage durch die Lunge abgebaut; bei erhöhten Shuntblutmengen, wie sie unter Hypoxie auftreten können, besteht jedoch die Möglichkeit, daß sie systemisch wirksam werden.

2.6.7 Auswirkungen der Hypoxie auf die Hämorheologie

Nach kurzfristiger normobarer Hypoxie von 15 Minuten Dauer mit 14 Vol% O₂ in der Einatemungsluft, konnte bei gesunden Probanden schon ein signifikanter Abfall der Erythrozytenverformbarkeit, auch Erythrozytenflexibilität genannt, nachgewiesen werden (288). Das gleiche Ergebnis zeigte sich bei Patienten mit chronisch respiratorischer Insuffizienz, daneben noch eine gesteigerte Erythrozytenaggregation und eine erhöhte Plasmaviskosität. Diese Veränderungen korrelierten mit der Schwere der respiratorischen Insuffizienz, siehe Abbildung 13.

Abb.: 13 Korrelation zwischen dem arteriellen O_2 -Partialdruck und der Erythrozytenfiltrabilität als Maß für die Erythrozytenverformbarkeit bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen und Cor pulmonale (288)



Je höher die Hämatokritwerte, desto mehr wirkt sich eine Minderung der Erythrozytenverformbarkeit aus und erhöht nicht nur in den Mikrozirkulationsgefäßen sondern auch in den großkalibrigen Gefäßen die scheinbare Viskosität.

Da es bei Strömungsverlangsamung auch zur Erythrozytenaggregation kommen kann und der Abtransport von prokoagulatorischen Substanzen ebenfalls verzögert wird, ergeben sich Wechselwirkungen mit der intravasalen Gerinnung.

Weiterhin gibt es Untersuchungen, die zeigen, daß bei verminderter Erythrozytenverformbarkeit die Thrombozytenadhäsivität erhöht wird (288).

Die Polyglobulie mit erhöhter Viskosität und Neigung zu Thrombosen scheint der "Preis" für die Kompensation des Organismus bei der Hypoxie zu sein.

Bei einem Sauerstoffpartialdruck von 40 mmHg versagt diese Kompensation auf Dauer. Die Polyglobulie und die stark verzögerte Blutflußgeschwindigkeit führen zum Abfall der Sauerstoffkapazität. Daraus resultiert der therapeutische Ansatz der Prävention der Höhenkrank-

heit, nämlich durch Hämodilution eine Verbesserung der Blutfließeigenschaften zu bewirken und damit auch bis zu einem gewissen Maß die Sauerstoffkapazität zu erhöhen. Optimal scheinen unter hypoxischen Bedingungen Hämatokritwerte von 50 % zu sein.

2.7 Hypoxie und Arteriosklerose

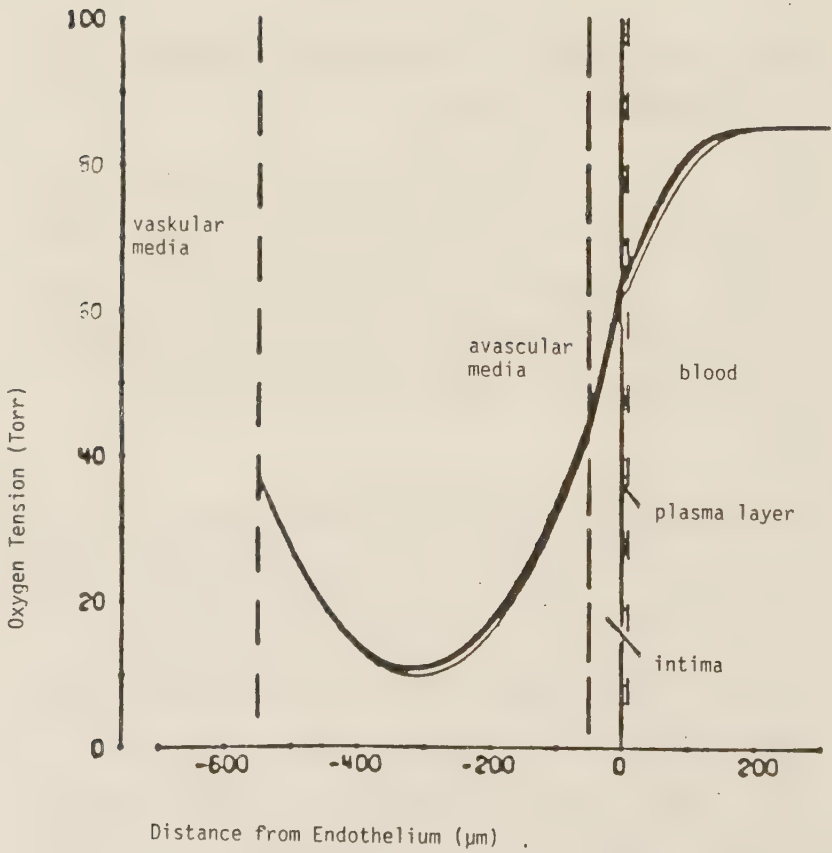
Vor ungefähr 40 Jahren stellte Hueper schon die Theorie auf, daß Hypoxie vaskuläre Läsionen hervorrufen kann, die zu einem Ödem und zur Arteriosklerose führen können (126).

Neuere Studien über die experimentelle Arteriosklerose unterstützen diese Hypothese.

Mangel an muralem Sauerstoffangebot wurde bei zahlreichen Tierexperimenten mit arteriosklerotischen Veränderungen in Zusammenhang gebracht (3, 90, 147, 236, 300). Auf der anderen Seite zeigte sich bei Hyperoxie eine Regression der experimentell-induzierten Arteriosklerose (145, 287).

Die Empfindlichkeit der Arterienwand gegenüber Hypoxie kann möglicherweise durch ihre Strukturmerkmale erklärt werden. Das wichtigste dieser Strukturmerkmale ist das völlige Fehlen von Gefäßen in der Intima und in einem großen Teil der Media (258, 301). Nur der äußere Teil der Media und die Adventitia haben eine Gefäßversorgung, nämlich die Vasa vasorum. Die avaskuläre Zone der normalen menschlichen Aortenwand beträgt rd. 1 mm, eine doch sehr große Distanz für die Diffusion von Sauerstoff (257), siehe dazu Abbildung 14.

Abb.: 14 Transmurales pO_2 -Profil (nach 258)



Bezüglich des Sauerstofftransports ist bekannt, daß die Sauerstoffmoleküle auf ihrem Weg vom Erythrozyten zur Gefäßwand durch eine Plasmaschicht diffundieren müssen. Das Fick'sche Gesetz sagt aus, daß der Sauerstofffluß proportional dem Produkt aus Diffusionszeit und Konzentrationsgradienten ist. Ein verminderter Sauerstoffgehalt vermindert den Fluß durch einen verminderten Konzentrationsgradienten. Es besteht aber auch die Möglichkeit, daß der verminderte Fluß durch eine Reduktion der Diffusionsfähigkeit der Sauerstoffmoleküle zustande kommt (89). Es zeigte sich, daß eine Zunahme der Plasmaproteine und des Plasmacholesteringehaltes über physiologische Werte mit einer Abnahme der Sauerstoffdiffusionsfähigkeit einhergehen kann (212).

Diese Theorie würde auch die statistische Korrelation zwischen Arteriosklerose und Alter erklären, da physiologischerweise im Alter die Cholesterinwerte im Blut meist ansteigen und so die Diffusionsfähigkeit des Sauerstoffs abnimmt (212).

Die Forschungsgruppe um Gainer et.al. (89) konnte ihre Theorie dadurch belegen, indem sie Krocetin, ein Karotenoid fanden, das die molekulare Eigenschaft hat, die Sauerstoffdiffusionsfähigkeit zu vergrößern. Sie inji-

zierten diesen Stoff Kaninchen, die mit einer "arteriosklerose-induzierenden Diät" gefüttert wurden und erzielten eine Abnahme der arteriosklerotischen Läsionen. Das Serumcholesterin wurde in diesen Versuchen durch Krocetin im Durchschnitt um 50% gesenkt (212).

Mit der Thematik Arteriosklerose und Hypoxie hat sich vor allem die Gruppe um Kjeldsen, Astrup und Wanstrup (16, 147, 14) verdient gemacht. Sie induzierten die Hypoxie vor allem durch Kohlenmonoxidinhalation bei Kaninchen.

Folgende Ergebnisse wurden erzielt (siehe auch Arteriosklerose und Kohlenmonoxid):

Die mikroskopischen Veränderungen, die durch Kohlenmonoxid induziert wurden,

- Zunahme des Cholesteringehaltes in der Aortenwand,
- vaskuläre Veränderungen im Sinne einer Atheromatose, multiple subendokardiale und subperikardiale Blutungen am Herzen, Lipideinlagerungen in der Gefäßwand, vor allem in der Intima;

konnten nicht von Veränderungen unterschieden werden, die bei Tieren gefunden wurden, die nur mit einem verminderten Sauerstoffdruck beatmet wurden (16).

Bei der Beatmung von cholesteringefütterten Kaninchen mit 10 Vol% Sauerstoff in der Inspirationsluft fanden sie zwei Jahre später folgende Befunde:

1. Verschlimmerung der aortalen Atherosklerose und Zunahme des Cholesterin- und Triglyzeridgehaltes in der aortalen Gefäßwand (3 mal höher); der Gehalt der Phospholipide war jedoch unverändert.
2. Makroskopisch: Infarktähnliche Gebiete und Petechien am Herzen, vor allem am linken Ventrikel und an der Papillarmuskulatur; in der Kontrollgruppe waren diese Veränderungen nicht zu beobachten.
3. Mikroskopisch: Intrazelluläre und interstitielle Lipidablagerungen, vor allem in der Intima, die jedoch auch transmural zu beobachten waren. Am Herzen fanden sich perivaskuläre Xanthomatosis und myofibrilläre Degeneration.

4. Zunahme des Serumcholesterins um 20% und Zunahme der Triglyzeridkonzentration um 100% im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Campbell et.al. (46) kamen zu ähnlichen Beobachtungen.

Altland und Highman (4) exponierten Ratten einer simulierten Höhe von 25.000 Fuß (rd. 8.000 m) und beobachteten ähnliche Läsionen am Herzen. In der Lunge zeigten die Gefäße eine unregelmäßige Intimaverdickung mit Plaquebildung; in der Subintima waren Fibrosierungen, Hyalinisierungen und Nekrosen mit Kalzifizierungen zu sehen. Die Media war dünn und häufig vernarbt.

Garbarsch et.al. (90) beatmeten Kaninchen mit einem Luftgemisch, dessen Sauerstoffgehalt 5 Vol% betrug, zweimal pro Tag über zwei Wochen etwa eine halbe Minute lang. Dabei wurden die Tiere kurzfristig bewußtlos. 14 der 16 beatmeten Kaninchen zeigten makroskopisch arteriosklerotische Veränderungen, während in der Kontrollgruppe dies niemals zu beobachten war. Mikroskopische Veränderungen fanden sich vor allem in der Media und bestanden aus kalzifizierten Nekrosen, die von einer amorphen, metachromatischen Interzellulärsubstanz um-

geben waren. Metachromatische Interzellulärsubstanz wurde auch in Form von "Seen" zwischen der Membrana elastica gefunden. Eine ähnliche Zunahme der metachromatischen Interzellulärsubstanz wurde auch in der Intima gesehen. Diese Metachromasie entstand durch die Akkumulation von sauren Mukopolysacchariden.

Eine weitere charakteristische Veränderung der subendothelialen Zellschicht war eine Verdickung der Schicht zwischen den Endothelzellen und der Membrana elastica. Die Veränderung kam teilweise durch eine vermehrte Anzahl von glatten Muskelzellen und Bindegewebszellen zustande. Die Zellen zeigten eine Kernpyknose und eine Vergrößerung der Zellorganellen.

Diese beobachteten Veränderungen spiegeln wahrscheinlich eine Schädigung der Gefäßwand mit sekundär nicht spezifischen Reparaturmechanismen im vaskulären Bindegewebe wider. Diese beobachteten Alterationen haben Merkmale mit den Alterationen im Bindegewebe bei der menschlichen Arteriosklerose gemeinsam (90, 109).

Die Beobachtungen in der Media zeigten Übereinstimmung mit den elektronenmikroskopischen Studien der Aorta bei Kaninchen, denen Epinephrin (Adrenalin) injiziert wurde (156).

Die Veränderungen der Intima waren immer von Veränderungen der Media begleitet. Isolierte Veränderungen der Media wurden ebenfalls beobachtet; die intimale Alteration könnte eine Folge der Mediläsion sein. Eine akzeptablere Erklärung scheint aber zu sein, daß die Media sensitiver für Hypoxie ist als die Intima. Die Vulnerabilität der Media, vor allem des mittleren Teils, kann durch die Ultrastruktur erklärt werden (siehe oben). Die Ernährung über Diffusion vom Lumen und von der Peripherie her macht den mittleren Teil am empfindlichsten.

Die Ähnlichkeit der Alterationen und Veränderungen, die durch verschiedene Mechanismen, wie mechanische Traumen, Epinephrin und Corticotropine, ausgelöst werden können, zeigen die uniforme Reaktion der Arterienwand auf eine Verletzung jeglicher Art (156).

In weiteren Untersuchungen wurden Schweine einer Höhe von 5.490 m über eine Dauer von vier Wochen ausgesetzt und die biochemischen und morphologischen Veränderungen in der Arterienwand untersucht (83).

Die Versuchstiere zeigten eine erhöhte Aktivität der ATP-ase und der Laktatdehydrogenase, eine verminderte Aktivität der Succinatdehydrogenase, jeweils gemessen in der Media.

Elektronenmikroskopisch wurden in den glatten Muskelzellen der mittleren Media geschwollene Mitochondrien, fokale zytoplasmatische Degenerationen und Lipidtröpfchen gefunden. Während lichtmikroskopisch keine morphologischen Veränderungen in der Aorta gefunden werden konnten, zeigte sich in den Pulmonalarterien eine diffuse Verdickung der Intima, Media und Adventitia, die durch eine Vermehrung der Grundsubstanz und eine Anhäufung von fibrösen Proteinen zustande kam.

Der Gehalt an Cholesterin und freien Fettsäuren in der Intima und Media war in der Pulmonalarterie erhöht, jedoch nicht in der Aorta.

In Verbindung mit Veränderungen der glykolytischen und oxidativen Enzymaktivitäten gab dies einen Hinweis auf einen verringerten oxidativen Metabolismus unter Hypoxie (83).

Die Zunahme der ATP-ase-Aktivität ist schwierig zu interpretieren. Adams et.al. (1) entdeckten eine Abnahme der ATP-ase-Aktivität in der menschlichen Aorta unter hypoxischen Bedingungen und bezogen diese Abnahme auf eine Zunahme der Intimaverdickung und auf die Hypoxie im Gewebe. Falls dies richtig ist, kann die Ursache der Zu-

nahme der Aktivität in der Studie von Frith et.al. (83) (siehe oben) durch die nur kurz dauernde Hypoxie erklärt werden, wobei es nicht zu einer Verdickung der Intima kam. Eine Veränderung der Plasmalipide konnte nicht beobachtet werden; dies lag möglicherweise an der kurzen Hypoxiedauer und an der unterschiedlichen Rasse der Tiere und an der verschiedenen Ernährung.

Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den Beobachtungen von Kjeldsen et.al. (147), die berichteten, daß Kaninchen, die mit Cholesterin gefüttert wurden und acht Wochen mit 10 Vol% Sauerstoff beatmet wurden, eine Erhöhung des Serumcholesterins und der Triglyzeridwerte um 20 bis 100% zeigten (siehe oben).

Hypertriglyzeridämie wurde auch bei Ratten, die einer simulierten Höhe ausgesetzt wurden, gefunden (71).

Die Pulmonalarterien der hypoxischen Schweine zeigten im Gegensatz zur Aorta allerdings einen erhöhten Wert von Cholesterin und freien Fettsäuren. Ursächlich hierfür könnte die Kombination der Hypoxie mit dem zweiten Streßfaktor, pulmonale Hypertonie, sein. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Komuro und Rosenzweig (151), die bei Kaninchen einmal eine pulmonale Hypertonie und ein

andermal eine Hypercholesterinämie induzierten. Nur bei der Kombination der beiden Faktoren kam es zur pulmonalen Arteriosklerose.

Bezüglich der arteriellen Fettablagerungen zeigten Kjeldson et.al. (147) eine beträchtliche Zunahme; diese gleichen Beobachtungen machte auch Myasnikov (211) bei cholesterin-gefütterten Kaninchen, die unter niedrigerem O_2 -Druck gehalten wurden als die Kontrolltiere.

Der biologische Mechanismus für diese vaskuläre Akkumulation von Lipiden ist bisher nicht vollständig erklärt. Mögliche Erklärungen sind:

1. Eine Störung des kontinuierlichen Plasmatransportes durch die Arterienwand, kombiniert mit einer Erhöhung der Plasmalipide (147).
2. Eine erhöhte Synthese bzw. ein verminderter Abbau von Lipiden in der Arterienwand (147).
3. Eine abnormale Zunahme der vaskulären Permeabilität, wie sie Siggaard Andersen et.al. (264) für Albumin während der Hypoxie beim Menschen nachwiesen. Zum gleichen Ergebnis kamen auch Chisolm et.al. (252),

die eine erhöhte Permeabilität für 125 I-markiertes Albumin in der äußeren Media bei kurzer Exposition mit Hypoxie nachwiesen; bei längerer Exposition auch in der Intima und inneren Media. Ursächlich für die Zunahme bei verkürzter Exposition wird eine hypoxische Dilatation oder eine erhöhte Permeabilität der Kapillaren der Adventitia angegeben.

Bei einer relativ kurzen experimentellen Exposition scheint die Zunahme der Permeabilität für die Akkumulation von Lipiden verantwortlich zu sein. Die Zunahme der Synthese von Lipiden ist wahrscheinlich von geringerer Bedeutung (147). Unter physiologischen Bedingungen ist die Cholesterinsynthese in der Aorta bei Kaninchen nahezu Null (294). Die logischste Erklärung für den erhöhten Cholesterinspiegel scheint deshalb, wie oben beschrieben, die Zunahme der Permeabilität zu sein. Diese Zunahme ist wahrscheinlich auch für die Zunahme der Triglyzeridkonzentration verantwortlich. Es gibt jedoch einige Studien, aus denen hervorgeht, daß es hypoxische Veränderungen im Stoffwechsel gibt (Zunahme der Triglyzeridsynthese), die die Akkumulation von Triglyzeriden begünstigen (74, 128, 43, 260, 147).

Nach einer Höhenexposition (157), während einer Blutungsanämie (144, 228, 157), oder nach einer Kobaltexposition (48), wird eine ausgeprägte Dyslipidämie induziert (162). Eine Triglyzeriderhöhung, verbunden mit einer Cholesterinerhöhung und Phospholipiderhöhung sind auffällig.

Der gemeinsame Trigger-Mechanismus für die Veränderung des Lipoproteinstoffwechsels ist das Sauerstoffdefizit und dies kann als Erklärung für die hypoxische Dyslipidämie bei allen drei oben angeführten Beispielen angewendet werden.

Die Hauptstörung in der hypoxischen Dyslipidämie ist der verschlechterte Triglyzeridabbau (157, 119).

Es ist allgemein bekannt, daß Hypoxie einige metabolische Störungen hervorruft (7, 22, 157, 130, 200, 286). Einige Studien zeigen, daß während der Hypoxie die Lipoproteinlipase-Aktivität vermindert ist (146, 131, 229, 196, 271). Daraus ergibt sich ein verringerter Katabolismus der triglyzeridreichen Lipoproteine. Der Effekt der Hypoxie auf den Metabolismus der Lipoproteine wird möglicherweise auch durch die Abnahme der Aktivität der Adenylzyklase und der hormonsensitiven Lipase beeinflusst (45, 123, 122, 132, 163). Es gibt Beweise dafür,

daß während einer Hypoxie die Adenylzyklase in ihrer Aktivität vermindert wird; dies könnte die Abnahme der HDL-Konzentration und die Zunahme der VLDL-Konzentration während einer Hypoxie erklären (162).

Der Effekt der Hypoxie bezüglich der HDL-Konzentration wird möglicherweise durch einen ungenügenden Abbau von VLDL-Lipiden durch die verringerte Aktivität der Lipoproteinlipase und/oder der Adenylzyklase verursacht. Der Mechanismus der LDL-Erhöhung bleibt jedoch bisher unerklärt (162).

Andere Autoren behaupten, daß durch eine mangelhafte Oxygenierung die Fettdeposition in der Arterienwand durch eine Interferenz mit der Synthese von Proteinen und Phospholipiden entsteht (143). Beide Substanzen sind notwendig, um eine Dispersion der Fette zu erreichen, und ihre Synthese ist von der oxidativen Phosphorylierung in der Zelle abhängig.

Die Interferenz mit der Dispersion kann möglicherweise sogar die Akkumulation begünstigen, wenn kein Fett in die Zelle hineinkommt, und zwar indem die De novo Synthese in der Zelle aus Kohlehydraten zunimmt. Dieser Zyklus wird während der Hypoxie angekurbelt und führt so zur Bildung von lipidbeladenen Zellen (143).

Filipovic et.al. (78) zeigten, daß während einer Hypoxie eine Zunahme der Fettsäureketten-Verlängerung stattfindet. Dieses Ergebnis kann am besten durch die Tatsache erklärt werden, daß die mitochondriale Fettsäuresynthese durch die NADH/NAD-Ratio kontrolliert wird; und sie wird stimuliert, wenn diese Ratio größer wird. Während eines hypoxischen Zustandes ist die Verwendung von NADH für die Fettsäureketten-Verlängerung ein wichtiger Mechanismus für die Reoxidation von NADH (295).

Das mitochondriale System benötigt NADH, und daraus folgte Whereat (295), daß eine Hypoxie die Fettsäuresynthese in den Mitochondrien durch die Zunahme der mitochondrialen NADH/NAD-Ratio verstärkt.

Atherome enthalten einen großen Anteil von verestertem Cholesterin. Nach neueren Untersuchungen ist es hauptsächlich freies Cholesterin, das in die Arterienwand eindringt, und zum Teil wird dieses in situ verestert (226). Hypoxie könnte daher die Atherogenese potenzieren, indem sie mehr Fettsäuresubstrate für die Cholesterinveresterung zur Verfügung stellt.

Es gibt jedoch auch Untersuchungen, die zeigen, daß es zu keiner Zunahme der Fettsäuren in menschlichen Koro-

narien kam, die unter hypoxischen Bedingungen perfundiert wurden (125, 236).

Ganz neue Untersuchungen von Okamoto (218) mit WHHL-Kaninchen (Hyperlipidämie durch rezessiv-autonome Vererbung, Homozygote: Cholesterin und Triglyzeride erhöht), die einmal (n=6) mit 40 Vol% Sauerstoff und ein andermal (n=6) mit 5-10 Vol% Sauerstoff beatmet wurden, zeigten folgende Ergebnisse:

1. Die Schwere der aortalen Läsionen nahm signifikant ab bei der hyperoxischen Gruppe und nahm signifikant zu bei den hypoxischen Tieren; beide Gruppen differierten jedoch nicht signifikant von der Kontrollgruppe.
2. Das Plasmacholesterin änderte sich in keiner der Gruppen.
3. Die Plasmatriglyzeridkonzentration war nur bei der hypoxischen Gruppe erhöht und zwar signifikant.
4. Es gab keine signifikante Korrelation zwischen Plasmalipidspiegel und der Schwere der arteriosklerotischen Läsionen.

Aus diesen Ergebnissen folgerten sie, daß hyperoxische oder hypoxische Inhalation die Entwicklung von arteriosklerotischen Läsionen nicht indirekt über den Blutfettspiegel, sondern über eine direkte Wirkung auf die Gefäßwand verursachen.

Studien von Kjeldson (147) und Myasnikov (250) zeigten, wie oben beschrieben, eine Zunahme der arteriosklerotischen Läsionen während Hypoxie, wobei die Plasmalipide ebenfalls erhöht waren.

Kjeldson (145) und Vesselinovitch (287) berichteten auf der anderen Seite über eine Regression bei hyperoxischer Inhalation, begleitet von einer Abnahme der Plasmafettwerte.

Die Kaninchen in der oben genannten Untersuchung von Okamoto (218) hatten keine LDL-Rezeptoren und hatten eine Hypercholesterinämie seit Geburt; ihr Plasmalipidspiegel wurde nicht von der O₂-Inhalation beeinflusst. Diese Beobachtung läßt auf einen direkten Effekt der Hypoxie auf die Lipidakkumulation in der aortalen Intima schließen und damit auch auf die Entwicklung der Arteriosklerose.

Helin et.al. (107, 108) fanden unter hypoxischen Bedingungen (zwei Wochen, 8 Vol%) eine Abnahme der Glykosaminoglykane und eine Abnahme der Kollagenkonzentration, nicht aber mikroskopische Alterationen in der aortalen Gefäßwand von Kaninchen. Die Änderung der Glykosaminoglykane und des Kollagens beeinflusst die mechanischen Eigenschaften und die Fähigkeit zur Heilung bei mechanischen Läsionen.

Eine Vielzahl von Faktoren kann eine vaskuläre Läsion hervorrufen (126). Da der Sauerstoffverbrauch im Bindegewebe nach einer Läsion zunimmt, nimmt der durchschnittliche extrazelluläre Sauerstoffpartialdruck ab und führt so zu einer sekundären Hypoxie (118).

Da die mechanische Beanspruchung der Gefäßwand durch die oben beschriebenen Veränderungen herabgesetzt wird, kommt es bei hypoxisch geschädigten Gefäßen zu einer erhöhten Sensitivität für Gefäßverletzungen durch mechanische Einflüsse. Nach dieser Theorie sind möglicherweise hämodynamische Belastungen für die Entwicklung der menschlichen Arteriosklerose verantwortlich (95).

Die Veränderungen der Glycosaminoglykane sind möglicherweise pathogenetisch für die Arteriosklerose-Ent-

wicklung wichtig (12). Dermatansulfat (erhöht bei kurzer Expositionsdauer) bindet Lipoproteine und hemmt den Transport von Makromolekülen und von Lipoproteinen durch die Arterienwand (135). Auf der anderen Seite führt die Reduktion von Chondroitin-4/6-Sulfat und Dermatansulfat (30 Tage lange Exposition) zu einer erhöhten Permeabilität der Gefäßwand für Lipide (149, 79).

Eine Akkumulation von Lipiden kann möglicherweise per se eine vaskuläre Verletzung und sekundäre Reparationsreaktionen in der Arterienwand induzieren und so die Entwicklung der Arteriosklerose begünstigen (221).

Eine Störung der intimalen Heilungsprozesse unter hypoxischen Bedingungen (14 Vol% Sauerstoff) nach Verletzung der Intima mit einem Embolektomiekatheter bei 34 Kaninchen fand auch Stillman (274).

Normalerweise beginnt dieser komplexe Vorgang mit der Adhärenz von Plättchen an das Subendothel; glatte Muskelzellen von der Media wandern durch die Lamina elastica zum Lumen, stimuliert durch einen Plättchenfaktor (siehe release-Reaktion) (240). Dieser Ablauf der Heilungsvorgänge war unter hypoxischen Bedingungen schwer gestört. Der initiale Thrombus persistierte und ein Ge-

flecht aus Fibrin schloß andere zirkulierende Zellen ein. Proliferation der Muskelzellen in der Media war sichtbar, aber ohne Migration durch die Lamina elastica, die sehr dünn war und in ihrer Struktur irregulär.

Der Heilungsprozeß verzögerte sich um vier Monate, führte aber zu einem ähnliche Resultat wie der physiologische Heilungsverlauf. Es resultierte nur eine Verdickung der Intima; dies wirkte sich vor allem stärker in Gefäßen mit kleinerem Durchmesser auf als in der Aorta. Es resultierten Turbulenzen und Thrombosen.

Ein Gegenversuch mit 40 Vol% Sauerstoff zeigte einen beschleunigten Heilungsprozeß.

Als doch überzeugender Beweis für die Beziehung der Hypoxie zur Atherogenese sind die Studien unter hyperoxischen Bedingungen zu werten.

Den ersten Beweis für den günstigen Effekt eines hohen Sauerstoffpartialdrucks auf die Serumlipidkonzentration und die Arteriosklerose erbrachten Altschul und Herman 1955 (6, 5).

Danach wurde die Wirkung von Sauerstoff auf die Arteriosklerose von Lisovsky und Mikushkin (nach 287), von Kjeldson et.al. (145) und von vielen anderen Forschungsgruppen untersucht (287, 188).

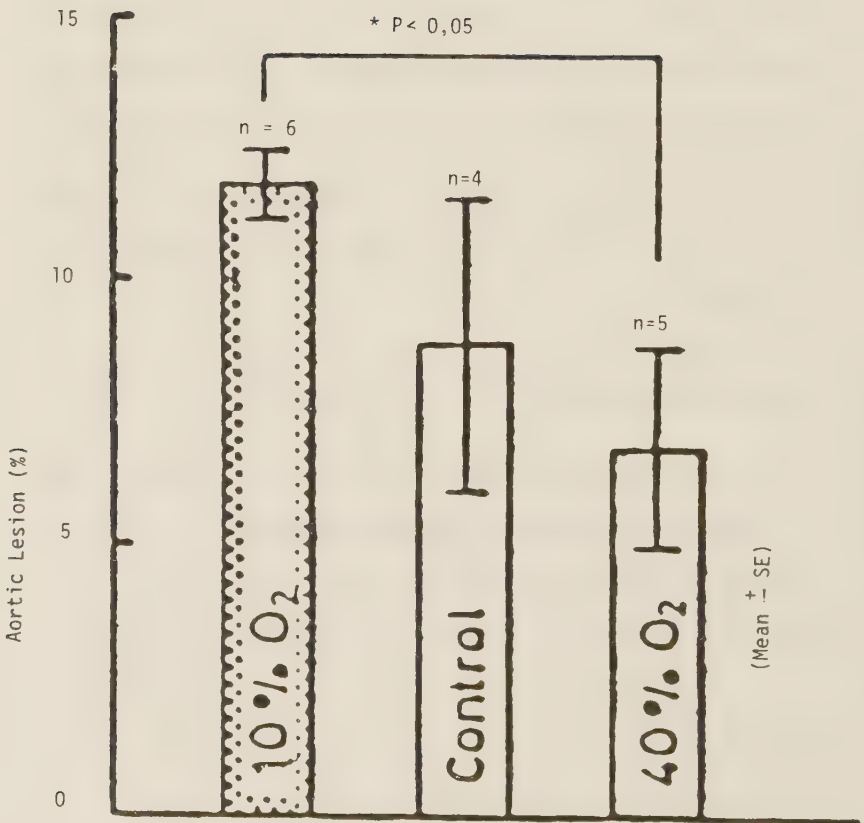
Kjeldson exponierte Kaninchen, die mit 2% Cholesterin gefüttert wurden, für zehn Wochen einem Luftgemisch mit 28 Vol% Sauerstoff.

Die Gruppe um Vesselinovitch et.al. (287) exponierte Kaninchen zwei Stunden pro Tag für fünf Tage pro Woche einem Luftgemisch mit 100 Vol% Sauerstoff. Diese Kaninchen wurden vorher mit einer "high-cholesterin-diet" gefüttert und hatten arteriosklerotische Läsionen entwickelt.

Einstimmig zeigten sich folgende Ergebnisse:

1. Regression der arteriosklerotischen Läsionen (145, 218, 188, 287), siehe dazu Abbildung 15.

Abb.: 15 Auswirkungen von systemischer Hyperoxie und Hypoxie auf aortale Läsionen (218)



2. Abnahme der Plasmalipidspiegel (245).

3. Beschleunigung der intimalen Heilungsprozesse nach experimentell erzeugten Läsionen der Intima (274).

Eine mögliche Erklärung für diese Vorgänge ist, daß durch die erhöhte Sauerstoffkonzentration im Blut es zu einer schnelleren O_2 -Diffusion in die Arterienwand kommt, was zu einer Zunahme der effizienten Energiegewinnung führt und zu einem normalen Stoffwechsel in der Zelle. Die gleichzeitige Abnahme des Serumcholesterinspiegels verbessert wahrscheinlich auch die Fettmobilisation. Möglicherweise hat Sauerstoff auch einen günstigen Effekt auf den Stoffwechsel der Lipoproteine (287).

Mit der Thrombozytenstruktur und der Thrombozytenfunktion unter hypoxischen Bedingungen beschäftigen sich einige Forschungsgruppen. Doenecke et al. (65) beobachteten:

- Nach einer Stunde Hypoxie in vitro, erzeugt durch Stickstoffbeatmung, eine geringe Pseudopodienbildung der Thrombozyten. Nach zwei Stunden Hypoxie Unterbrechungen der Thrombozytenmembranen, das Hyalomer war

grob gekörnt, mit Vakuolen; das Granulomer zeigte eine regelhafte Feinstruktur (65). Im Vergleich dazu war bei Kohlenmonoxidexposition die Membran schon nach einer Stunde Exposition unterbrochen.

- Die β -Granulomere (Mitochondrien) zeigten keine Veränderungen im Sinne von Schwellungen. Dieser Befund ist bemerkenswert, da die Mitochondrien als sehr empfindlicher Indikator für Sauerstoffmangelzustände gelten. Wichtig ist weiterhin, daß diese Schwellung in anderen Organen von zahlreichen Autoren immer wieder beschrieben worden ist (z.B. Herzmuskel).

Die Erklärung für diesen Befund ist, daß die Thrombozyten einen sehr geringen Eigenstoffwechsel haben, der ihnen ermöglicht, die Erhaltungsenergie weitgehend aus der bei der Glykolyse freiwerdenden Energie zu beziehen (65).

Diese Resistenz des Thrombozyten bezüglich einer Hypoxie legt nahe, daß die Initialschädigung bei der Thrombose nach Sauerstoffmangelatmung (191, 270) zumindest nicht in erster Linie in den Thrombozyten, sondern in der Gefäßwand liegt.

Meessen und Schulz (192) nehmen an, daß unter Sauerstoffmangel Substanzen aus der Gefäßwand in den Geweben freigegeben werden, die zur Entstehung von Mikrothromben führen. Für diese Annahme sprechen auch die Untersuchungsergebnisse von Born und Cross (33), sowie Nordøy und Chandler (215), nach denen eine Aggregation der Blutplättchen durch eine Freisetzung von ADP aus geschädigten Zellen hervorgerufen wird. Brinkhaus et.al. (42) isolierten TAG (thrombocyte agglutinating activity) aus geschädigten Zellen, das isoliert oder synergistisch mit ADP eine Aggregation der Plättchen erzeugt.

Auch Forrester et.al. (80) bestätigten die erhöhte Ausschüttung von ADP und ATP aus Herzzellen von Ratten unter hypoxischen Bedingungen. Sie wiesen eine Konfigurationsänderung der Membranproteine als Steuermechanismus für die ATP- und ADP-Ausschüttung nach.

Es scheint also, daß unter hypoxischen Bedingungen auf der einen Seite ADP/ATP-induzierte Thrombozytenaggregation ausgelöst werden (siehe auch 209), auf der anderen Seite kommt es zu einer Alternation des Endothels (167) und so zu einem Adhärenzwerden von Thrombozyten und zur Bildung von Mikrothromben. Wichtig ist, daß dieser Mechanismus auch vice versa gilt (127, 137, 138, 261). Es

kommt zu einer Aktivierung der Thrombozyten, die sich an der erhöhten β -Thromboglobinkonzentration im Plasma widerspiegelt (214, 58). Auslöser für diese Aktivierung der Thrombozyten ist aber nicht nur die Hypoxie alleine, sondern auch eine azidotische Stoffwechsellage unter hypoxischen Bedingungen und eine durch den Streßfaktor Hypoxie induzierte erhöhte Katecholamiekonzentration im Blut (288).

Die Mechanismen bestätigen auch Barnhart et.al. (21), die die Auswirkung der Hypoxie auf die Thrombozyten und die Gefäßwand untersuchten. Unter hypoxischen Bedingungen kam es zu Endothelablösungen, Lücken zwischen Endothelzellen und Freilegung des subendothelialen Gewebes; Thrombozyten wurden adhärent, und zwar vor allem an den Zellgrenzlinien, das heißt zwischen den Zellen, weniger an den Zellkörpern.

Die Thrombozyten bildeten eine einschichtige Zellschicht auf dem freigelegten subendothelialen Gewebe. Sie zeigten Dentriten und waren wahrscheinlich irreversibel an das subendotheliale Gewebe gebunden.

Diese Ergebnisse fanden auch durch andere Forschungsgruppen ihre Bestätigung (281, 282, 262, 25).

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß die Hypoxie einmal direkt über den Angriff an der Gefäßwand (vor allem Endothel und Intima) und durch die Änderung der Reagibilität der Thrombozyten und zum anderen indirekt über die Auswirkungen auf den Lipidstoffwechsel, den Mukopolysaccharidgehalt in der Gefäßwand und über Änderungen der Blutviskosität, über eine Hämatokriterhöhung, die Entstehung der Arteriosklerose begünstigt.

3 MATERIAL und METHODIK

3.1 Versuchstiere

Als Versuchstiere dienten elf Hanford Miniaturschweine, die im Institut für Tierhygiene der Universität München (damaliger Vorstand: Professor Dr. Dr. Kalich) gezüchtet wurden. Das Hanford-Miniaturschwein wurde erstmals 1958 in den Hanford-Laboratorien in den USA für experimentelle Zwecke gezüchtet. Um die interindividuelle biologische Schwankungsbreite einzuengen, wurden nur männliche, unkastrierte Schweine verwendet.

Das Durchschnittsgewicht der zum Versuch benutzten Tiere betrug bei Versuchsbeginn $16,6 \pm 5,4$ kg ($n=7$), das der Kontrollgruppe: $14,7 \pm 8,3$ kg ($n=4$). Das Alter der Tiere lag zwischen zwei und drei Monaten.

3.1.1 Haltung der Tiere

Die Tiere wurden in Ställen mit einer Grundfläche von $0,9 \text{ m} \times 1,75 \text{ m}$ ohne Auslauf gehalten. Die ersten Wochen waren die Tiere immer zu zweit oder zu dritt in einer

Box, da so die Streßbelastung für die Tiere aufgrund von ungewohnter Raumtemperatur und Isolierung geringer war. An der Rückseite der Ställe waren Rinnen zum Abfluß der Exkremente eingelassen, und Wasserzapfhähne stellten den Tieren ad libitum Wasser zur Verfügung.

An der Stirnseite befanden sich Gittertüren mit schwenkbaren Futtertrögen; hieraus wurden die Tiere zweimal täglich mit handelsüblichem Schweinemastfutter (DLG Schweinemastfutter II, Firma Steltner, München) gefüttert. Vor jedem Operationseingriff wurden die Tiere 18 Stunden nüchtern gehalten.

Die Tiere gewöhnten sich relativ schnell an die Personen, die mit ihnen umgingen und an die Umgebung und ließen bald ein Betreten der Stallungen ohne erkennbare Streßreaktion zu; sie wurden relativ schnell zutraulich.

Die Gewöhnungszeit der Tiere zwischen Ankunft im Tierstall der Poliklinik der Universität München und dem Versuchsbeginn betrug im Durchschnitt zwei bis drei Wochen.

3.2 Operationstechnik und Instrumentarium

3.2.1 Instrumentarium

Das Instrumentarium entsprach dem in der Humanmedizin verwendeten. Alle Eingriffe wurden unter sterilen Bedingungen durchgeführt. Das Operationsteam setzte sich meist aus vier Personen zusammen. Dies waren der Operateur, eine Assistenz, eine Instrumentierassistenz und eine unsterile Assistenz, die unter anderem die Narkose leitete. Es wurde grundsätzlich ein detailliertes Operationsprotokoll durch die unsterile Assistenz geführt (182).

3.2.2 Narkose

Die Narkose wurde mit der speziell für Schweine entwickelten Kombination des Hypnotikums und Muskelrelaxans Metomidathydrochlorid (Hypnodil_R, Janssen GmbH, Neuss) und dem Sedativum aus der Butyrophenon-Reihe Azaperon (Stresnil_R, Janssen GmbH, Neuss) durchgeführt (183).

Zur Narkoseeinleitung wurden 1-4 mg/kg Körpergewicht Azaperon intramuskulär und 10-15 mg/kg Körpergewicht

Metomidat intraperitoneal injiziert. Zu dieser intraperitonealen Injektion wurden die Tiere an den Hinterläufen gefaßt, und wir gingen mit einer ca. 4 cm langen, relativ stumpfen Kanüle etwa 15 cm suprapubisch in der Medianlinie ein. Durch die stumpfe Kanüle war die Gefahr der Darmperforation gering.

Mit dieser Einleitungs-dosis, die nach ca. 4-5 Minuten zu wirken begann (91), wurde zunächst ein Venenkatheder (siehe unten) eingelegt, durch den die weitere Narkosetiefe und Narkosedauer gesteuert werden konnte. Zu diesem Zweck wurden Dosen von 2 mg/kg Körpergewicht Metomidat in Abständen von ca. 30 Minuten in den Katheter nachinjiziert.

Sobald die Tiere narkotisiert waren, wurden sie gewogen, das Operationsfeld rasiert, und anschließend wurden sie auf dem Rücken auf dem Operationstisch gelagert.

Bei allen Eingriffen verabreichten wir zusätzlich vor dem Hautschnitt 0,5 mg Atropin intramuskulär (Atropinsulfat Drobenä 0,5 mg, Drobenä GmbH Berlin), um vagal induzierte Reflexe, wie vermehrte Bronchialsekretion und kardiale Rhythmusstörungen zu verhindern. Dieses Narkoseverfahren hatte sich gegenüber anderen als über-

legen gezeigt und bei früheren Versuchen bewährt (182). Es ist relativ einfach durchführbar, gut steuerbar, es bedarf keines apparativen Aufwandes und die Rate der Komplikationen ist gering. Die Rate der tödlichen Komplikationen liegt bei langdauernden Eingriffen bei 10% gegenüber 17% bei anderen Kombinationsnarkosen (183). Dies mag unter anderem auf einer alpha-adrenerg-blockierenden Wirkung des Butyrophenons unter Erhaltung positiv inotroper und chronotroper Wirkungen am Herzen zurückzuführen sein (57, 64). Bei unseren Versuchen traten außer gelegentlicher Atemdepressionen keine weiteren Komplikationen auf.

3.2.3. Implantation von Venenkathetern und Pflege der Katheter

Prinzipielles Ziel dabei ist die streßfreie Injektion bzw. Infusion und Blutentnahme am nicht narkotisierten Tier (182). Donald et.al. (67) konnten nachweisen, daß es bei Blutentnahmen aus Vena jugularis-Kathetern zu keinem signifikanten ACTH-Anstieg kommt; was eine streßfreie Meßwerterfassung, insbesondere adrenerg-gesteuerter hämatogener Parameter, erlaubt (34).

Zwei bis drei Tage vor Versuchsbeginn legten wir allen Tieren einen venösen Verweilkatheter an. Als Material für den Katheter wurde ein Silikon-Kautschuk-Schlauch mit einem Außendurchmesser von 3,5 mm und einem Innendurchmesser von 1,5 mm verwendet. Er wurde über eine Strecke von 20 cm mit zirkulären Markierungen im Abstand von 5 cm versehen. Die vordere Spitze des Katheters wurde mit dem Skalpell angeschrägt. Der Katheter wurde vor der Sterilisation (60 Minuten, 160° C) innen und außen mit einem Silikonspray besprüht.

Als Zugang wurde die rechte Vena jugularis externa bzw. interna verwendet. Die Venen wurden nach einem Längsschnitt ventral oder dorsal des Musculus sternocleidomastoideus etwas caudal und lateral des Kehlkopfes vorsichtig freipräpariert, Nebenäste wurden gegebenenfalls unterbunden. Nach Anschlingen der Vene distal und proximal der Öffnungsstelle wurde das Gefäß nach Bestimmung der Katheterlänge distal unterbunden, horizontal inzidiert und durch diese Inzision der Katheter unter langsamem Vorspritzen von physiologischer Kochsalzlösung bis zur Vena cava superior vorgeschoben; im allgemeinen waren dies 12-15 cm. Durch eine Ligatur aus starker Seide wurde der Katheter in der Tiefe fixiert. Das distale Ende des Katheters wurde anschließend über je

eine kleine Hautinzision subkutan zum Nacken hochgezogen und an der Haut des Nackens fixiert, wo er ca. 5 cm über das Hautniveau hinausragte und somit bequem für die Blutentnahme erreichbar war (183, 161).

Diese Präparationsmethode erwies sich als äußerst günstig, da die Schweine aufgrund ihrer relativen Immobilität nicht in der Lage sind, sich mit ihren Füßen den zum Nacken gelegten Katheter herauszukratzen (165).

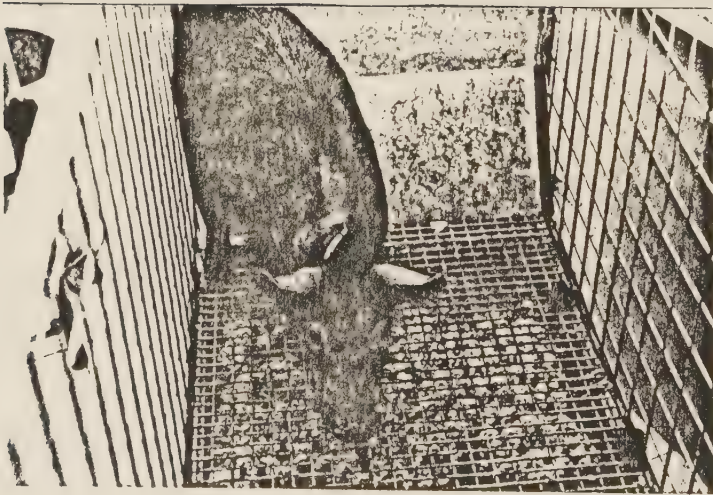
Die Operationswunden besprühten wir post op mit Gentamycin (Refobacin Puder, Firma Merck, Darmstadt) und einem antiseptischen Sprühverband Nobecutan_R-Spray (Astra GmbH, Wedel). Bei den elf Implantationen kam es zu keiner Infektion.

Um eine Thrombosierung zu vermeiden, wurden postoperativ 5.000 I.E. Heparin in den Katheter und 5.000 I.E. Heparin subkutan verabreicht. Die Katheter wurden täglich mit einer Mischung aus 1,5-2 ml Liquemin_R (7.500-10.000 I.E.) - je nach Körpergewicht - und 2-3 ml physiologischer Kochsalzlösung gespült. Verschlossen wurden sie mit einem sterilen Stöpsel. Am Tag der Operation unterblieb diese Spülung. Trotz der täglichen Spülungen thrombosierte der Katheter in zwei Fällen. In einem Fall

mußte ein neuer Verweilkatheter gelegt werden; im anderen Fall wurde das benötigte Blut nach der Narkoseeinleitung zur zweiten Operation durch Punktion aus dem Truncus brachiocephalicus entnommen.

Nach der Katheterlegung wurden die Tiere in einem fahrbaren Stoffwechselkäfig der Größe 45 cm x 105 cm einzeln gehalten, um ein gegenseitiges Herausreißen des Katheters bzw. ein Verletzen der Operationswunde zu verhindern.

Abb.: 16 Tierhaltung nach der Katheterimplantation



3.2.4 Gefäßentnahme und Fixierung

Bei der ersten Operation, der Katheterimplantation, wurden ebenfalls 3 - 4 cm lange Segmente der rechten Arteria carotis communis und der rechten Arteria femoralis entnommen. Bei der zweiten Operation, die nach dem vierstündigen Versuch folgte, entnahmen wir die linke Arteria carotis communis, die linke Arteria femoralis, ein Segment der Aorta abdominalis und in einem Teil der Fälle (n = 4) des Ramus interventricularis der linken Herzkranzarterie zu licht- und rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen.

3.2.4.1 Technik der Gefäßentnahme

Nach Freipräparation des entsprechenden Arteriensegments, Nebenäste wurden unterbunden, wurde dieses zuerst zweimal mit dicker Seide lose angeschlungen, dann eine Korkplatte untergeschoben und das Gefäß mit den vorbereiteten Schlingen zweimal unterbunden. Dies geschah zuerst auf der distalen - herzfernen - Seite und dann auf der proximalen Seite. Anschließend wurde es sofort innerhalb der Unterbindung auf der Korkplatte mit Stecknadeln in der ursprünglichen Länge fixiert. Erst

nach der Fixierung auf der Korkplatte wurden die Enden durchtrennt und das Präparat herausgenommen.

Ein Teil wurde für die Lichtmikroskopie abgeschnitten, der Rest wurde in longitudinaler Richtung eröffnet und mit Stecknadeln entsprechend dem ursprünglichen Umfang aufgespannt. Durch Spülen mit körperwarmer physiologischer Kochsalzlösung bzw. mit Pufferlösung wurde versucht, alle nicht wandadhärenten Blutbestandteile zu entfernen.

3.2.4.2 Fixierung der Gefäße

Die Gefäße wurden im Anschluß nach folgendem Schema fixiert (siehe Tabelle 4):

Tabelle 4: Fixierung der Arteriensegmente für die REM-Untersuchungen

30 min.	In einer auf 4 °C abgekühlten und auf ein pH von 7,1 gepufferten Glutardehydlösung
2 x 30 min.	In 30-prozentigem Alkohol
12 - 17 h	In 70-prozentigem Alkohol
30 min.	In 90-prozentigem Alkohol
30 min.	In absolutem Alkohol

Die Präparate für die Rasterelektronenmikroskopie wurden weiterhin in einem schwachen Vakuum vorgetrocknet, um einen schonenden Übergang zum Hochvakuum zu ermöglichen. Dieses Hochvakuum ist für die Beurteilung und Bedampfung notwendig. Daraufhin wurden die Präparate von der Korkplatte auf einen Spezialobjektträger gelegt und mit Gold bzw. mit Kohle-Gold bedampft.

3.3 Allgemeine Versuchsdurchführung

3.3.1 Blutentnahme

Bevor die Tiere der vierstündigen Beatmung mit dem Hypoxiegemisch unterzogen wurden, wurde ihnen aus dem bei der ersten Operation gelegten Verweilkatheter Blut abgenommen.

Schema der Blutabnahme am nüchternen Tier:

1. Abnahme von 10 ml Blut; 2. Abnahme der Proben (52 ml Blut); 3. Reinjektion des zu Beginn entnommenen Blutes.

3.3.2 Versuchsablauf

Die nicht anästhesierten Tiere (n=11) wurden nach einem mehrtägigen Gewöhnungstraining in einer nach allen Seiten durchsichtigen Inhalationskammer aus Plexiglas dem Hypoxiegas exponiert.

Der Boden der Kammer wurde mit mehreren Lagen Zellstoff aufgelegt. Die Kammer war bis auf das Zu- und Ableitungssystem vollkommen abgedichtet. Die Beatmung erfolgte mit synthetischer Luft (13,5 Vol% O₂, der Rest Stickstoff). Das Gasgemisch wurde in 40 l-Stahlflaschen (5.400 l geprüftes Gasgemisch) geliefert (Firma Linde AG, München). Dieses Luftgemisch entspricht bezüglich des O₂-Gehalts ca. einer Höhe von 3.500 m über dem Meeresspiegel, siehe dazu Abbildung 18.

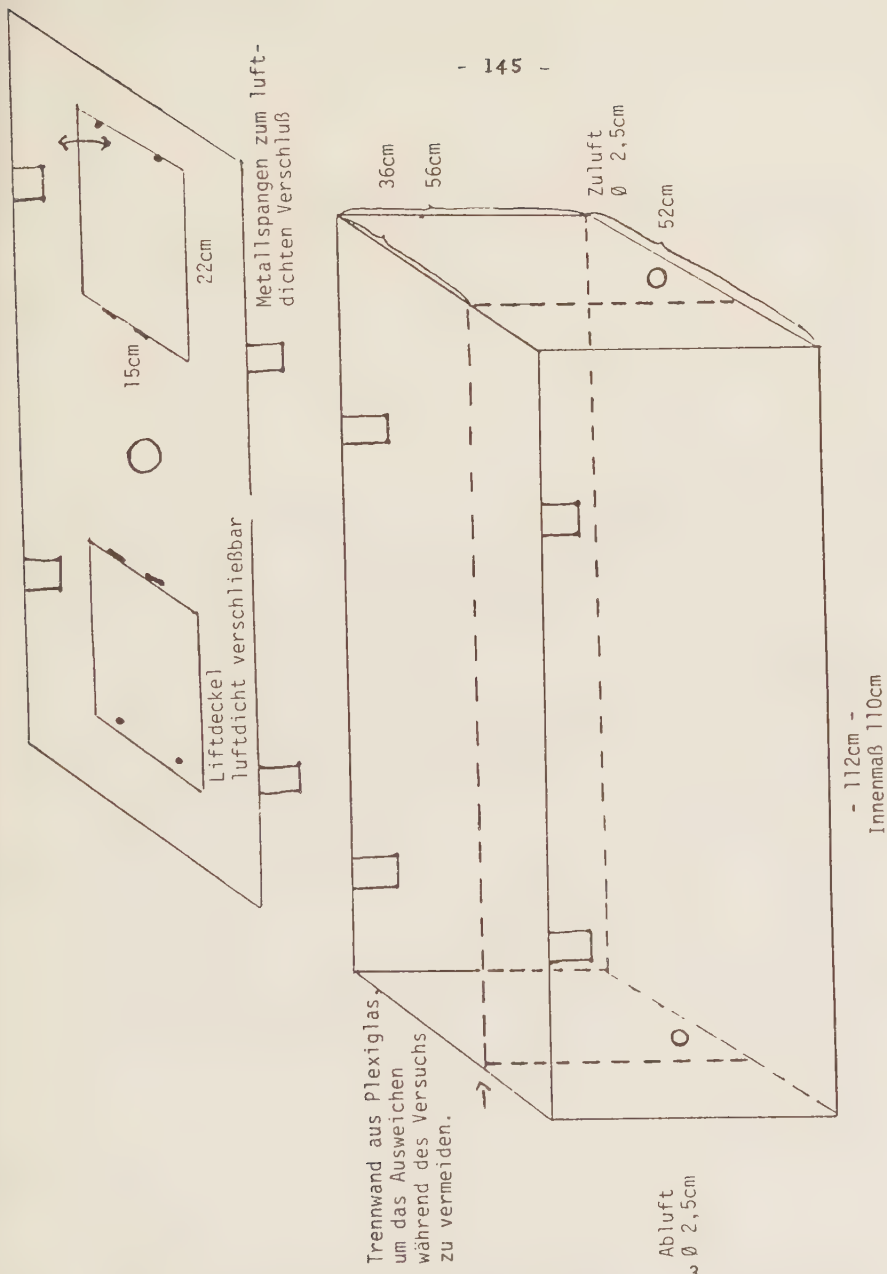


Abb.: 17 Expositionskammer ($V = 0,23 \text{ m}^3$)

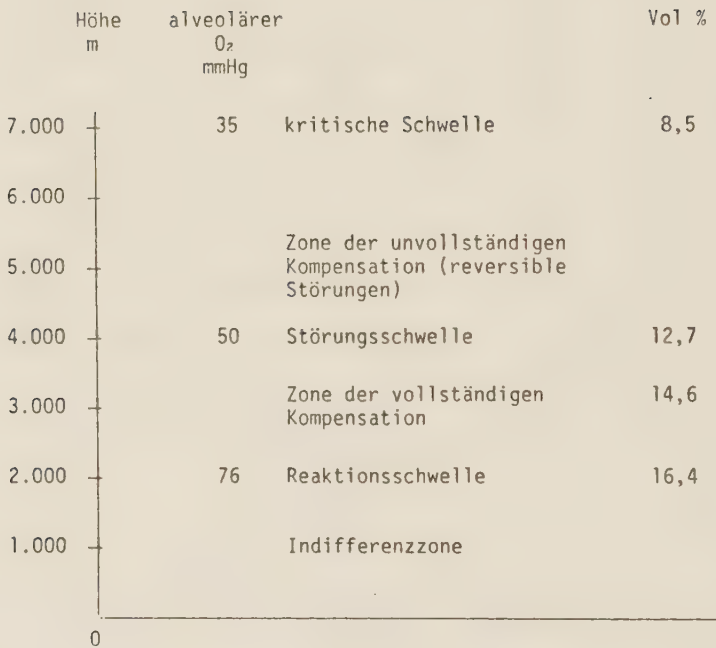


Abb.: 18 Wirkungsschwellen des höhenbedingten O₂-Mangels. Die Angaben gelten nur als Richtwerte für nicht Akklimatisierte (mod. nach 245).

Die Expositionsdauer betrug vier Stunden. Nach einem Gewöhnungstraining wurden in einem Teil der Fälle (n=4) Vergleichsgefäße in einem exakt imitierten Leerversuch entnommen. Die Beatmung im Leerversuch erfolgte mit Preßluft (140 mbar); diese entsprach in der Zusammensetzung der normalen Raumluft.

Die Beatmungskammer war mit einem Thermometer ausgestattet; zu CO₂-Messung wurde ein Gas-Spürgerät (Multi-Glas-Detektor von Firma Dräger) verwendet. Die O₂-Konzentration wurde mit einem für die cutane pO₂-Messung verwendeten Monitor (Firma Kontron Medical, Hoffmann La Roche & Co. Ltd. Bioelectronics, Basel) bestimmt. Ergebnisse und Einzelheiten zu den einzelnen Geräten siehe unten.

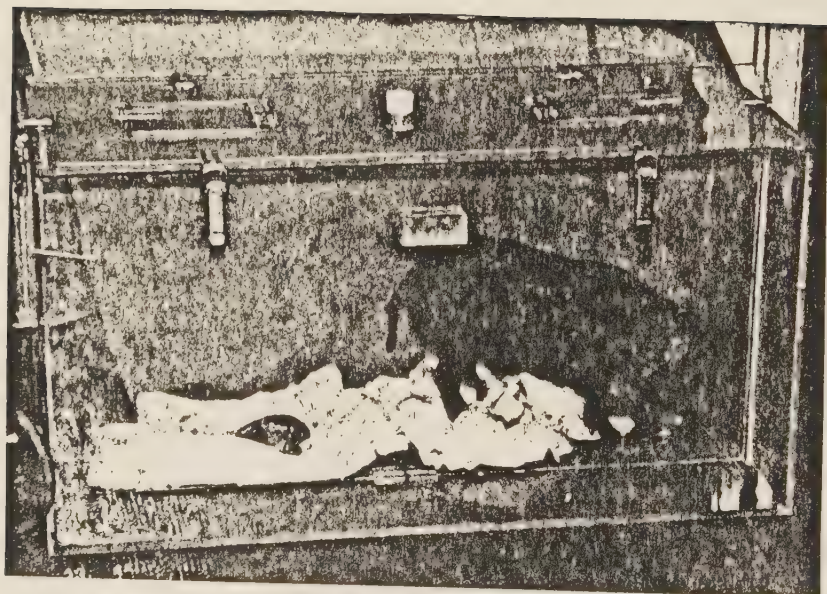


Abb.: 19 Tier in der Expositions-kammer

3.4 Untersuchungen, Diagnostik und Bestimmungs- methoden

3.4.1 Untersuchungen in der Beatmungskammer

3.4.1.1 Temperatur

Die Temperatur wurde stündlich an einem handelsüblichen Raumthermometer, das mit zwei Metallspangen an der Wand ca. 10 cm unterhalb des Deckels befestigt war, abgelesen. Die Temperaturmessung war für die Kalibrierung des pO_2 -Meßgerätes nötig.

3.4.1.2 CO_2 -Konzentration

Die CO_2 -Konzentration wurde ebenfalls stündlich mit einem Gas-Spürgerät (Multi-Gas-Detektor, Firma Dräger AG, Lübeck) bestimmt. Das Gerät besteht aus einer Balgpumpe, die pro Hub genau 100 ccm Gasgemisch ansaugt; auf diese Balgpumpe werden "Dräger-Spürröhrchen" in einem dafür vorgesehenen Ventil eingeführt. Dieses "Dräger-Spürröhrchen" ist ein an beiden Seiten zugeschmolzenes Glasrohr, das mit einer für jeden Stoff speziellen Farb-reagenz und einer Meßskala versehen ist. Hier wurden

Spürröhrchen für Kohlenstoffdioxid (1%) verwendet (134).

3.4.1.3 pO₂-Messung

Der Sauerstoffpartialdruck wurde mit einem für die perkutane Sauerstoffdruckmessung verwendeten Gerät bestimmt. Das Prinzip der Messung basiert auf einer elektrochemischen Reduktion des Sauerstoffs an der Edelmetallkathode. Die erzeugte Spannung durch die Reduktion von O₂ ist dem Sauerstoffpartialdruck proportional. Das verwendete Gerät war ein cutan-pO₂-Monitor 820 der Firma Kontron Medical Hofmann LaRoche & Co.Ltd. Bioelectronics. Die Kalibrierung des Gerätes erfolgte nach dem Luftdruck, bestimmt mit einem handelsüblichen Barometer, nach einer Umgebungstemperatur von 25 °C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 50% (219). Korrigiert wurden diese gemessenen Werte nach folgenden Tabellen:

Tabelle 5: Air Calibration Graph (219)

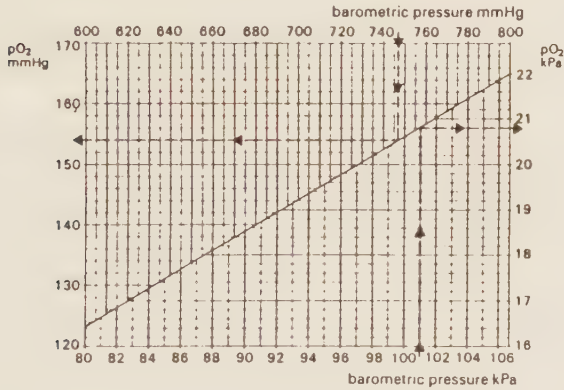
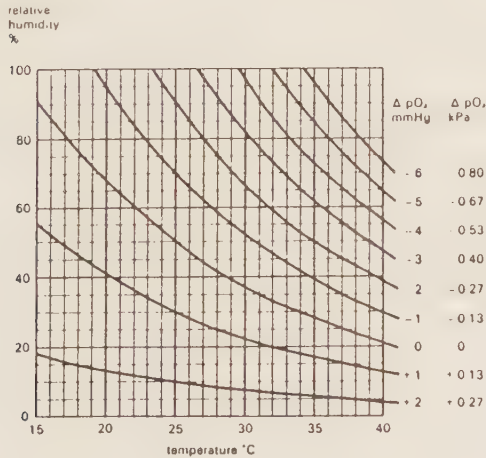


Tabelle 6: Correction Graph For Air Calibration (219)



Gemessen wurde der Sauerstoffpartialdruck in der Beatmungskammer etwa in Höhe des Bodens.

3.4.2 Untersuchungen am Tier

3.4.2.1 EKG

Bei unseren ersten beiden Tieren versuchten wir ein EKG mit dem Simpliscriptor^R, Firma Hellige, aufzuzeichnen. Die Tiere ließen aber trotz elastischer EKG-Ableitungen und besonders stark haftenden Elektroden die Ableitung nicht zu und entledigten sich sehr schnell der "unangenehmen" Haftelektroden.

3.4.2.2 Hämorheologische Parameter

Die Blutanalysen wurden jeweils vor und nach dem Beatmungsversuch abgenommen.

3.4.2.2.1 "Routine"

Folgende Parameter wurden routinemäßig bestimmt.

1. Hämoglobin
2. Hb_E
3. Erythrozyten
4. Hämatokrit
5. Leukozyten
6. Thrombozyten
7. Blutzucker, nüchtern
8. Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Lipoproteine
9. Triglyzeride
10. Laktatdehydrogenase
11. Pyruvat, Laktat
12. Fibrinogen

Alle diese Bestimmungen wurden unter "Blindbedingungen" im Kliniklabor und im Kreislauffunktionslabor der Poliklinik für Arbeitsmedizin der Universität München durchgeführt.

Hämoglobin wurde mit der Hämoglobincyanid-Methode (von Kampen und Zijlstra) mittels eines Hämoglobin-Counters (Hb-100 der Firma TOA medical electronics Co.Ltd.) bestimmt.

Die Erythrozyten- und die Leukozytenbestimmung erfolgte mit einem Mikrocell-Counter (CC-108 der Firma TOA siehe oben).

Der Hämatokrit wurde mit der Mikrohämatokrit-Methode nach Zentrifugieren in einer Hämatokritzentrifuge bei 5.000 Upm für zehn Minuten nach Heddin bestimmt.

Die Thrombozytenzahl erfolgte durch direkte Zählung in der Neubauer-Zählkammer nach Brecher und Cronkite (14). Es wurde auch eine Zählung mit dem Counter durchgeführt (Thrombocell 1.000, Firma Contraves, Zürich); die Werte sind aber nur bedingt verwertbar, da der Counter nur eine Standardgröße erfaßt; Schweinethrombozyten aber Miniaggregate bilden, die schwer voneinander lösbar sind, und so der Counter diese Miniaggregate als einen Thrombozyten zählt (diese Fehlerquelle gilt grundsätzlich auch für humane Thrombozyten).

Der Nüchtern-Blutzucker wurde mit der Gluc-DH-Methode der Firma Merck bestimmt.

Das Cholesterin wurde mit der CHOD-PAP-Methode, einer enzymatischen Farbreaktion der Firma Boehringer, Mannheim, gemessen (Doppelbestimmung). Die HDL-Cholesterin-Konzentration (high density lipoproteine) wurde mit einer Testkombination (Fällungsreagenz) der Fa. Boehringer gemessen. Die LDL-Cholesterin-Konzentration (low density lipoproteins) stellt einen errechneten Wert dar.

Die Plasmalipoproteine wurden mit dem Elektrophoresesystem Radiophor und der Testreagenz Lipidophor All in 12 der Firma Immuno Diagnostika GmbH, Heidelberg bestimmt. Das Prinzip dieser Methode beruht auf einer elektrophoretischen Trennung der Lipoproteine in einem albumin-haltigen Agarmedium, die Darstellung der Lipoproteinfraktionen erfolgt durch chemische Präzipitation mit Polyanionen. Die quantitative Bestimmung erfolgte mit einem Präzisionsdensitometer. Bestimmt wurden α -, prä- β -, β -Lipoproteine und der Quotient β/α . Hierbei erhaltene Werte verteilen sich wie folgt:

Tab.: 7

Trennung mit Lipoproteinelektro- phorese	Trennung mit Ultrazentrifuge	Zusammensetzung	
α -Lipoproteine höchste elektro- phoretische Mo- bilität in α -1- Position	HDL High Density Lipoproteins hohe Dichte ($d=1.063-1.21$ g/ml)	Chol.: Prot.: TG : PL :	18% 50% 5% 30%
prä- β -Lipoproteine mittlere elektro- phoretische Mo- bilität in prä- β -Position	VLDL Very Low Density Lipoproteins geringe Dichte ($d < 1.006$ g/ml)	Chol.: Prot.: TG : PL :	15% 10% 60% 18%
β -Lipoproteine geringe elektro- phoretische Mo- bilität in β - Position	LDL Low Density Lipoproteins mittlere Dichte ($d=1.019-1.063$ g/ml)	Chol.: Prot.: TG : PL :	45% 20% 10% 24%

modifiziert nach (133)

Die Berechnung der Serumkonzentrationen erfolgte mit einem programmierbaren Taschenrechner nach der Methode von Wieland und Seidel (297). Nach Eingabe der Relativprozentage und des Gesamtserum-Cholesterins wird der Serumlipoproteinstatus und die verschiedenen Cholesterinanteile ausgedruckt.

Diese Werte differierten in den meisten Fällen beträchtlich von den errechneten LDL-Konzentrationen (siehe oben) bzw. den durch Fällungsreaktion erhaltenen HDL-Konzentrationen. Für die Ergebnisauswertung wurden die Werte der Elektrophorese schwerpunktmäßig berücksichtigt.

Die Triglyzeridwerte wurden mit einer Test-Kombination der Firma Boehringer, Mannheim (UV-Test, Triglyzeridevöllenzymatisch) erfaßt.

Die Pyruvat- und Laktatbestimmung erfolgte durch die Firma Bioscentia, Mainz, mittels eines speziellen Tests. Da die Testansätze für humanes Blut entwickelt wurden, tauchten in den meisten Fällen technische Schwierigkeiten auf und die Analyse war nicht durchführbar.

Bei der Fibrinogenbestimmung nach Clauss (37) ist unter Verwendung einer hochkonzentrierten Thrombinlösung die Gerinnungszeit von der Fibrinogenkonzentration abhängig, solange diese eventuell durch Verdünnung des Plasmas niedrig gehalten wird. Mit Hilfe einer Eichkurve kann der Fibrinogengehalt in g/l bzw. mg/100 ml bestimmt werden.

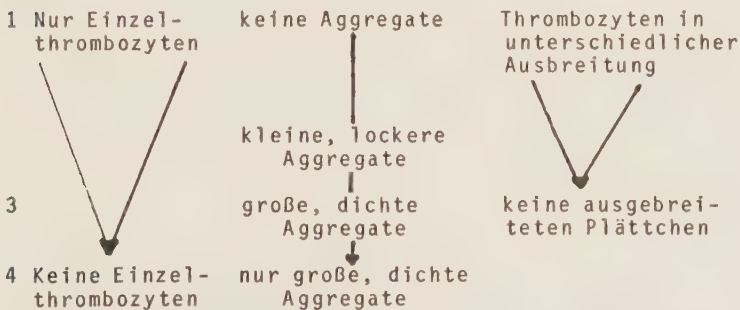
3.4.2.2.2 PAT, Plättchenaggregationstest

Die Bestimmung des Ausmaßes der spontanen Thrombozyte-naggregation erfolgte entsprechend den Vorschriften des PAT-Tests (PAT I) nach Breddin. Die Auswertung hielt sich nicht an das 5-Stufen-Schema von Breddin et.al. (37, 36, 39, 38), sondern an die Modifikation von Mars-hall unter Berücksichtigung der Bedingungen beim Minia-turschwein (4-Stufen-Schema) (185).

Tab.: 8

Stufeneinteilung und Beurteilungskriterien des nach Breddin angesetzten PAT I für die Bedingungen am Hanford-Miniaturschwein (nach 185):

Stufe



PAT I-Testdurchführung (16, 18):

In einer 10 ml Luer-Spritze wurden 1 ml Zitrat 3,8% und 9 ml Blut aufgezogen.

Plättchenreiches Plasma wurde durch Spontansedimentation über 45 min. bzw. bei zu langsamer Sedimentation durch einmaliges, im äußersten Falle zweimaliges, fünfminütiges Zentrifugieren bei 1.000 U/min gewonnen.

Ein Teil des Plasmas (PRP, 1,5 ml) wurde in einem silikonisierten Meßkolben für zehn Minuten bei 20 U/min im Wasserbad bei einer Temperatur von 37° C rotiert. Dadurch wird die aggregierende Aktivität verstärkt und sichtbar gemacht. Durch Verdünnung des Inhaltes des Meßkolbens (4 ml NaCl, 0,9% (neun Teile) und Na-Zitrat, 3,8% (ein Teil)) wurde je ein silikonisierter Objektträger für 30 Minuten mit dem rotierten Plasma überschichtet - zum Vergleich wurde auch ein Objektträger mit nicht rotiertem PRP + 4 ml NaCl + 4 ml Zitrat überschichtet.

Zur Entfernung von Erythrozyten und Leukozyten wurde das Präparat mit NaCl- und Zitratlösung (wie oben beschrieben) mehrmals gespült. Die Fixierung erfolgte für

fünf Minuten mit 40-prozentigem Formalin. Danach wurde das Präparat nochmals vorsichtig mit Aqua dest. abgespült. Zur Oxidation und besseren Farbaufnahme wurden die Präparate fünf Minuten in 0,1 n KMnO_4 gelegt und eine Stunde in die Giemsa-Lösung (20 ml Giemsa-Stammlösung und 80 ml Aqua dest.) gefärbt. Die anschließende Spülung erfolgte mit reichlich Leitungswasser.

Nach Lufttrocknung können die Präparate unter dem Lichtmikroskop ausgewertet werden (siehe Tabelle 8). Die Auswertung erfolgte ebenfalls blind.

3.4.2.2.3 Aggregometer

Die Thrombozytenaggregation wurde auch photometrisch nach Born (20, 21) gemessen. Bei diesem Verfahren wird die Lichttransmission des PRP über eine Photozelle registriert und von einem Schreiber kontinuierlich aufgezeichnet. Die Plättchen werden durch einen Magnetrührer oder durch ein von außen in die Probe eingesetztes Turbimeter in Bewegung gesetzt. Durch die Zugabe von Kollagen zum Beispiel und durch die Kollision der Thrombozyten untereinander kommt es zu einer rasch eintretenden

Aggregation und damit zu einer Zunahme der Lichtdurchlässigkeit im PRP.

Verwendet wurde Zitratblut (1 ml Zitrat, 9 ml Blut). Eine Stunde nach Blutentnahme wurde durch fraktioniertes Zentrifugieren mit 120 U/min bzw. 1.500 U/min bei 20° C plättchenreiches (PRP) und plättchenarmes (PPP) Plasma hergestellt. Die Thrombozytenzahl wurde durch entsprechende Zugabe von PPP in PRP auf 300.000/mm³ eingestellt. Zwei Stunden nach Blutentnahme wurde mit der Messung begonnen.

Als aggregationsauslösende Substanz verwendeten wir Kollagen (50 µl). Kollagen (Kollagenreagenz der Firma Horn-Chemie) wurde mit der beigegebenen Pufferlösung an jedem Meßtermin neu angesetzt und bis zum Beginn der Aggregationsmessung im Kühlschrank gehalten.

Die Auswertung erfolgte durch Messung der Aggregation nach sechs Minuten und der maximalen Aggregation; beide Maße in cm wurden in Prozent umgerechnet.

Wichtig ist bei dieser Methode, daß im Vergleich zur spontanen Aggregation eine induzierte Aggregation gemessen wird. Leider haben wir bei dieser Methode aufgrund von technischen Schwierigkeiten (neues Gerät) nur sehr wenig verwertbare Werte erhalten.

3.4.2.2.4 Thrombozytenretention "Glasperlentest" nach
Marshall

Technische Hilfsmittel

1. Glasröhrchen 1 cm Durchmesser, 10 cm lang, am unteren Ende mit einem frittenartigen 1,5 cm langen und 1 mm weiten Auszug
2. Glasperlen aus Kristallglas, ca. 1 mm im Durchmesser, von der Firma Dragon
3. Glastrichter zum Einfüllen der Kristallperlen
4. Zentimetermaß zum Markieren des Röhrchens auf 3 cm Glasfüllung
5. Filterplättchen 3 mm dick, 10 mm im Durchmesser aus Jenaer Glas (Firma Schott, Mainz)
6. Stative mit Klammerhaltern zur Befestigung der Röhrchen

Reagenzien:

1. Natrium-Zitrat-Lösung 3,13 g (3,8%) der Firma Fresenius
2. Thrombocell 1.000-Thrombozytenzählgerät (zur Problematik siehe auch Thrombozytenzählung)
3. Neubauer-Zählkammer zur Thrombozytenzählung

Methode:

1. Blutprobe

Abnahme in 10 ml Luer-Spritzen, die in 10 ml EDTA-Röhrchen der Firma Greiner umgefüllt werden (10 ml Blut). Oder: Abnahme in 10 ml Luer-Spritzen, in denen 2 ml Natrium-Zitrat (3,8%) vorgelegt sind; umgefüllt wird in laborübliche Kunststoffröhrchen (2 ml + 8 ml Blut). Wir verwendeten bei unserem Versuch 4 ml Blut und 1 ml Natrium-Zitrat (3,8%), um die abgenommene Blutmenge möglichst klein zu halten.

2. Durchführung

Die Proben wurden eine Stunde bei Raumtemperatur stehen gelassen und anschließend in verschlossenen Röhrchen zehn Minuten mit Hilfe eines Mischautomaten langsam gedreht. Nach Ablauf der zehn Minuten wurden 2 ml jeder Blutprobe in die Röhrchen mit den Glasperlen pipettiert. Nach weiteren zehn Minuten Wartezeit wurden die Röhrchen mit dem Filtrat erneut gemischt. Anschließend wurden die Proben in der Cellfuge 50 (Firma Contraves, Zürich) in 2,5 ml Plastikröhrchen wie folgt vorbereitet und zentrifugiert:

1 ml Tropolaxol (Zellisolierungslösung der Firma Contraves) wurden mit 0,1 ml Blut versetzt und drei Minuten bei 1.500 U/min zentrifugiert.

Die Weiterverdünnung erfolgte mit einem Pipettierungsautomaten.

0,2 ml des Überstandes der zentrifugierten Probe wurden mit 8 ml NaCl verdünnt und waren nun zur Zählung bereit. Die wurde einmal mit dem Thrombocellgerät 1000 und einmal in der Neubauer-Zählkammer durchgeführt (siehe auch Thrombozytenzählung). Die Zählung wurde jeweils vor und nach der Passage durch die Glasperlensäule in Doppelbestimmung durchgeführt.

3.4.2.2.5 Viskosität

Die Viskosität (η) kennzeichnet die Eigenschaft von Flüssigkeiten, der gegenseitigen laminaren Verschiebung zweier benachbarter Schichten, eine Kraft, die sogenannte "innere Reibung" entgegenzusetzen (252). Diese Kraft (Viskosität), die die Flüssigkeit der Verschiebung entgegensetzt, ist eine temperaturabhängige Größe. Sie ist definiert als Quotient aus Kraft (dyn nach SI-Einheiten N) pro Flächeneinheit (m^2), das heißt, der Schwerkraft (shear stress) und dem durch die innere Reibung an den angrenzenden Schichten entstehenden Geschwindigkeitsgradienten (s^{-1}), das heißt, dem Schergrad (shear rate).

Scherkraft: N/m^2

Schergrad: s^{-1}

Viskosität: $Pa \cdot s$ entspricht $N \cdot s/m^2$

Die Viskosität wird häufig in relativen Einheiten auf der Basis des mit 1,0 angenommenen Wertes von Wasser angegeben, der bei $20^\circ C$ $0,001 Pa \cdot s$ beträgt (252).

Die oben aufgeführte Beziehung ist nur linear, wenn sogenannte Newtonsche Flüssigkeiten vorliegen, das heißt

homogene, einfache Flüssigkeiten wie Wasser oder Plasma. Bei diesen Flüssigkeiten ist die Viskosität unabhängig von der Scherkraft und dem Schergrad; diese beiden Größen verhalten sich hier proportional zueinander ("Koeffizient der inneren Reibung").

Bei inhomogenen Flüssigkeiten, das heißt nicht-Newton'sche Flüssigkeiten, wie zum Beispiel dem Blut, trifft diese Beziehung nicht zu. Sie haben eine "anormale" bzw. "variable" Viskosität, die von den Fließbedingungen abhängig ist. Sinkt die Geschwindigkeit, steigt die Viskosität und umgekehrt.

Der Grund für diese Inhomogenität des Blutes ist die Anwesenheit von suspendierten Teilchen (Blutzellen) in einer Eiweißlösung. Da die Anzahl der Blutzellen und die Zusammensetzung stark variieren, sind die Anzahl der Blutzellen und die Konzentration und die Zusammensetzung der Plasmaproteine die entscheidenden Faktoren für die Viskosität des Blutes. Einen sehr großen Einfluß auf die Viskosität haben hauptsächlich die hochmolekularen Proteine, wie Fibrinogen, α_2 -Makroglobin, IgM und IgG. Weitere Einflußfaktoren sind vor allem der Hämatokrit und die Temperatur (231, 292, 293). Im normalen Hämatokritbereich zwischen 36% und 52% besteht annähernd eine

lineare Beziehung zwischen Hämatokrit und Viskosität. Bei einem Hämatokrit von kleiner als 30% kann man Blut als nahezu homogene Flüssigkeit betrachten (29).

Der Grund, weshalb die Viskosität des Blutes in Relation zu seinen Bestandteilen extrem niedrig ist, ist einmal die Verformbarkeit der Erythrozyten und die Übertragung der Schubspannung auf das flüssige Zellinnere (253).

Ein weiterer wichtiger Faktor für die Zunahme der Viskosität ist die Verkleinerung der Strömungsgeschwindigkeit (siehe oben); ein Grund dafür ist unter anderem die Bildung von Erythrozyten-Aggregaten (auch Rouleaux) bei kleiner Geschwindigkeit: "Strukturviskosität" des Blutes.

Aufgrund dieser hämatokrit- und geschwindigkeitsabhängigen Änderung wird die Viskosität des Blutes unter den jeweils genau definierten Strömungsbedingungen als "scheinbare Viskosität" bezeichnet (255).

Eine weitere sehr relevante Einflußgröße auf die Viskosität ist der Durchmesser des Gefäßes. Als Besonderheit ist zu erwähnen, daß die scheinbare Viskosität in Röhren mit Durchmessern unter 1 mm erheblich abnimmt. Bei sehr

kleinen Durchmessern, wie sie in den Kapillaren vorliegen, ist sie um ca. 50% reduziert (Sigma- bzw. Fahreus-Lindqvist-Effekt). In kleinen Gefäßen werden dadurch die Strömungsbedingungen wesentlich verbessert und die Druckverluste reduziert (75, 76, 252).

Aufgrund der oben erläuterten Inkonstanz der Blutviskosität ist es nötig, zu ihrer Messung ein Instrument zu benutzen, bei dem während des Tests alle Teile der Flüssigkeit der gleichen Scherkraft und Schergeschwindigkeit ausgesetzt werden und an dem man beide Parameter getrennt bestimmen kann.

Im Moment werden zwei verschiedene Methoden praktiziert, um die Viskosität zu bestimmen.

1. Das Rotationsviskosimeter
2. Das Kapillarviskosimeter

Das zweitgenannte Kapillarviskosimeter wird zur Bestimmung bei höheren Scherraten eingesetzt; hier kann durch die hohen Scherraten das nicht-Newtonsche Fließverhalten vernachlässigt werden (296).

Wir verwendeten bei unseren Messungen, der Vollblutviskosität, das heute noch weitaus mehr benutzte Rotationsviskosimeter, Wells-Brookfield-Mikroviskosimeter (292) (Konus-Platte-Viskosimeter) in einer Modifikation nach Schmid-Schönbein mit Mooney-Kammer (Doppelkegel-Platte-System). Wir benutzten EDTA-Blut, das mit 60 Upm und mit 12 Upm gesichert wurde. Diese Umdrehungsgeschwindigkeiten entsprechen einer Schergeschwindigkeit von 78 s^{-1} bzw. $15,6 \text{ s}^{-1}$. Dies sind Werte, wie sie auch in präkapillären Arterien und Endarteriolen vorkommen (25, 31, 24, 23). Die verwendeten Drehzahlen liegen weit unter der Winkelgeschwindigkeit, die notwendig ist, um in der Blutprobe Turbulenzen zu erzeugen (292).

Bei diesem Platten-Kegel-Viskosimeter wird eine künstliche Strömung von konischen Flüssigkeitslamellen erzeugt. Es arbeitet nach folgendem Prinzip (292):

Ein Konus (Plexiglas) rotiert mit unterschiedlichen, wählbaren Umdrehungsgeschwindigkeiten auf einer planen Oberfläche, der Platte (Plexiglas). Die Platte liegt in einer Ummantelung, die mit Wasser verschiedener Temperaturen durchströmt werden kann (in unserem Falle 37° C). Eine Vorrichtung zur Messung des Drehmomentes verbindet den Antriebsteil mit einer vertikalen Welle, an der der Konus aufgehängt ist.

Eine Flüssigkeitsprobe zwischen Konus und Platte setzt der Rotation des Konus einen Widerstand entgegen und erzeugt so ein Drehmoment in einer Größe, die eine Funktion der Scherkraft (shear stress) in der Flüssigkeit ist.

Kennt man die geometrischen Werte des Konus und registriert man die Umdrehungsgeschwindigkeit und das Drehmoment, kann man die Scherkraft und die Schergeschwindigkeit (shear rate) in der Flüssigkeit bestimmen.

Durch Änderung der Umdrehungsgeschwindigkeit und damit der Scherrate erhält man eine Serie von verschiedenen Werten für die Scherkraft. Aus diesen beiden Werten, Scherkraft und Scherrate, kann man die Viskosität berechnen.

3.4.2.3 Mikroskopie

Alle Mikroskopiepräparate wurden streng blind ausgewertet.

3.4.2.3.1 Lichtmikroskopie

Die Technik der Gefäßentnahme (3.2.4.1.) und die Fixierung der Gefäße (3.2.4.2.) wurden bereits beschrieben.

Die für die histologischen Untersuchungen bestimmten Präparate wurden nach Einbettung mit Hilfe des Gefrier-
mikrotoms geschnitten, auf Objektträger gezogen und mit
Hämatoxylin Eosin (H.E.), Perjodsäure - Schiffssches-
Reagenz (PAS) und nach von Gieson gefärbt. Anschließend
wurden die Präparate lichtmikroskopisch (Leitz-Dialux
20 EB) untersucht, die typischen und die für das Präpa-
rat repräsentativen Stellen wurden mit dem Fotoaufsatz
(Leitz) fotografiert. Beurteilt wurden die histologi-
schen Präparate nach Tabelle 9.

Tab.: 9 Beurteilungsschema der histologischen Präparate

Stufe 1	Normalbefund bzw. keine eindeutigen Veränderungen
Stufe 2	Geringe sichere Veränderung (lokale Intima- verdickung).
Stufe 3	Stärkere Veränderungen (starke Intimaverdickungen, die ganze Zirkumferenz betreffend).
Stufe 4	Massive Veränderungen (erhebliche Intimaverdickungen, die ganze Zirkumferenz betreffend, Lamina elastica interna z.T. aufgespalten).

3.4.2.3.2 Rasterelektronenmikroskopie

Die Entnahme der Gefäße (siehe 3.2.4.1.) und die Fixierung und Weiterbehandlung (siehe 3.2.4.2.) wurden ebenfalls schon an anderer Stelle beschrieben. Die Untersuchungen wurden mit dem Rasterelektronenmikroskop vom Typ Stereoscan Mark II R, Cambridge, durchgeführt.

Das Gerät arbeitet nach folgendem Prinzip (86, 235):

Elektronen werden auf hohe Energie beschleunigt und durch drei elektromagnetische Linsen auf die Oberfläche des Objekts fokussiert. Der so gebündelte Elektronenstrahl rastert mittels elektronisch gesteuerter Ablenkspulen in rascher Folge in 1.000 Zeilen einen quadratischen Flächenabschnitt des Präparates ab, dessen Größe je nach der eingestellten Vergrößerung variiert.

Die auftreffenden Elektronen des Primärstrahles werden teils absorbiert, teil reflektiert. Der Bildaufbau beruht auf Entstehung von energieärmeren Sekundärelektronen, die durch den Primärstrahl aus der Oberfläche herausgelöst werden; diese Sekundärelektronen werden von einem Fänger aufgenommen und einem Szintillator zugeführt. Die Intensität der vom Szintillator weitergeleiteten Signale ist der Anzahl der aufgenommenen Sekundär-

elektronen proportional. Diese Signale steuern die Helligkeit des Bildpunktes einer Kathodenstrahlröhre, die mit dem Rastervorgang des Primärstrahles synchronisiert ist und das Bild Zeile für Zeile aufbaut.

Dieses Bild kann entweder auf einem lange nachleuchtenden Bildschirm direkt betrachtet oder aber auch fotografiert werden.

Die Ausbeute von Sekundärelektronen ist einmal vom Winkel zwischen Primärstrahl und Probe - je kleiner der Winkel, desto größer die Ausbeute - zum anderen von der Leitfähigkeit der Objektoberfläche abhängig. In unserem Fall betrug der Winkel 45° . Um die Objektoberfläche leitfähiger zu machen, wurde die biologische Oberfläche mit Gold oder mit Gold und Kohle bedampft.

Als dritter Faktor ist die Sekundärstrahlung vom Relief der Oberfläche abhängig.

Die Vergrößerung kann stufenweise zwischen 20 : 1 bis 100.000 : 1 durch die Verminderung der Spannung in den Ablenkspulen variiert werden. Das durch den Primärstrahl abgetastete Feld wird dabei immer kleiner.

Die Präparate wurden einheitlich nach einem Zick-Zack-Raster untersucht. Dabei wurde an jeder Ecke der Zick-Zack-Linie eine Übersichtsaufnahme und zwei Vergrößerungen zur Thrombozytenidentifikation gemacht.

Die einzelnen Gefäßpräparate wurden in verschlüsselter Reihenfolge im REM untersucht, so daß die Assistentin nicht wußte, um welches Präparat es sich handelte; die Bewertung der Aufnahmen erfolgte nach dem gleichen Prinzip und wurde schriftlich dokumentiert. Nach der Auswertung (siehe unten) erfolgte erst die Zuordnung zu Tiernummern und -kategorien "vor Versuch" bzw. "nach Versuch". Mit diesem Vorgehen versuchten wir, ein Höchstmaß an Objektivität zu erreichen.

Die rastermikroskopischen Bilder des Endothels der Arterien beim Miniaturschwein lassen zahlreiche längsgerichtete, oval-rundliche, manchmal bauchige Erhabenheiten erkennen, die in einer Größe von etwa $14 \times 10 \mu\text{m}$ den Endothelzellkernen entsprechend. Die Zellkerne weisen starke Formschwankungen auf; kugelige, ins Volumen hervorspringende Zellen mit einer Größe von $4-5 \mu\text{m}$ ließen sich als abgeschilderte Endothelzellen identifizieren; schwierig ist hier aber oft die Differenzierung zu adhären-ten Monozyten bzw. monozytären Elementen.

Die Thrombozyten stellten sich als 1-3 μm große Zellen dar, die sowohl als Einzelgebilde als auch als Aggregate gefunden wurden. In der Ruheform sind sie diskoide, glatte Korpuskel mit einem mittleren Längsdurchmesser von 2,4 μm und einem mittleren Querdurchmesser von 1,7 μm ; liegen sie in der viskösen Metamorphose vor (Reizform), so verringert sich ihr mittlerer Längsdurchmesser auf 2,1 μm und ihr mittlerer Querdurchmesser auf 1,3 - 1,7 μm . Die Pseudopodien können eine Länge bis zu 3 μm erreichen und teilweise durch eine Netzbildung schwer von Fibrinfäden abgegrenzt werden.

Erythrozyten sind bikonkav, glatt, mit einem Durchmesser von $5,3 \pm 0,5 \mu\text{m}$.

Die Leukozyten zeigen eine zottige Oberfläche, sie sind kugelig und messen im Durchmesser $5,2 + 1,2 \mu\text{m}$.

Die Beurteilung der rastermikroskopischen Bilder erfolgte nach folgenden Schemata, Tabellen 10, 11, 12, 13:

Tab.: 10 Beurteilungsschema für Thrombozytenadhäsionen
auf den rasterelektronenmikroskopischen Auf-
nahmen

Stufe 1: sicher keine Thrombozyten;

- 2: möglicherweise einzelne Thrombozyten (oder Auf-
lagerung von einzelnen Thrombozytenruhefor-
men);
 - 3: typische Adhärenz von einzelnen Thrombozyten
(Reizform) (bis drei / Bild);
 - 4: mehrere adhärente Einzelthrombozyten (mehr als
drei / Bild);
 - 5: mäßig viele (mehr als zehn / Bild) Thrombozy-
tenadhäsionen über den gesamten Bildausschnitt
verteilt oder lokale Anhäufung;
 - 6: reichlich Thrombozytenadhäsionen über den
gesamten Bildausschnitt verteilt;
 - 7: massenhaft Thrombozytenadhäsionen (Thrombo-
zytenthrombus).
-

Tab.: 11 Beurteilungsschema für Fibrinniederschläge
auf den rasterelektronenmikroskopischen
Aufnahmen

Stufe 1: sicher keine Fibrinauflagerungen;

2: keine eindeutigen Fibrinauflagerungen;

3-4: geringe Fibrinauflagerungen;

5-6: stärkere, über den gesamten Bildausschnitt
verteilte Fibrinauflagerungen;

7: massive, dicke Fibrinauflagerungen im gesamten
Bildausschnitt (Fibrinthrombus).

Tab.: 12 Beurteilungsschema für monozytäre Elemente
auf den rasterelektronenmikroskopischen
Aufnahmen

Stufe 1: sicher keine monozytären Elemente;

2: möglicherweise einzelne monozytäre Elemente;

3: sicher Adhärenz einzelner typischer monozytärer Elemente (höchstens drei/Bild);

4: mehrere monozytäre Elemente (3 bis 5/Bild);

5-6: reichlich (5 bis 10/Bild) monozytäre Elemente;

7: sehr viele (mehr als 10/Bild) monozytäre Elemente.

Tab.: 13 Beurteilungsschema für das Endothel auf den
rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen

Stufe 1: sicher intaktes Endothel;

2: keine eindeutigen Endothelveränderungen;
wahrscheinlich intakt;

3: gering verändertes Endothel mit deutlich vor-
gewölbten Endothelzellkernen;

4: zusätzlich feingranuläre Aufwerfungen über den
Endothelzellkernen (apikales Ödem);

5: Spaltbildung zwischen den Endothelzellen, auf-
geworfene Endothelzellränder ("Segel");

6: zusätzlich einzelne Endothelzellablösungen bis
Schrumpfnekrosen;

7: stark verändertes Endothel mit zahlreichen
Endothelzellablösungen und Schrumpfnekrosen.

4 E R G E B N I S S E

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit Hilfe des Mittelwertes mit einfacher Standardabweichung - soweit sinnvoll. Die statistische Signifikanz wurde nach dem t-Test nach Student für verbundene Stichproben bestimmt (Signifikant $p < 0,05$); waren die Voraussetzungen für diesen Test nicht gegeben, so wurde zur Ermittlung der Irrtumswahrscheinlichkeit der χ^2 -Test für paarige Stichproben in einer Vierfeldertafel durchgeführt (zum Beispiel PAT, Rasterelektronenmikroskopie) (246).

4.1 Veränderung der Meßgrößen in der Beatmungskammer

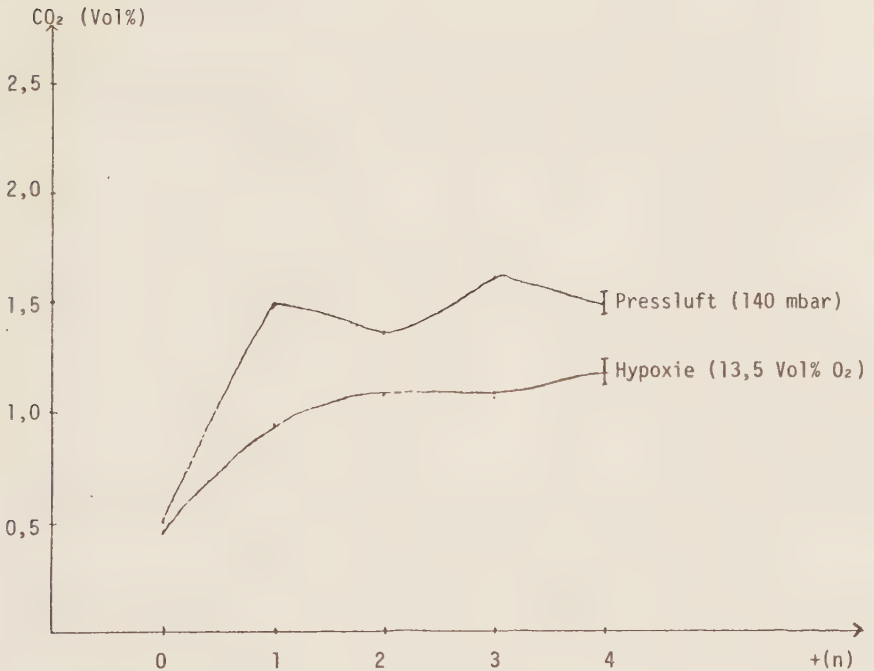
4.1.1 Temperatur

Die Temperatur in der Beatmungskammer stieg von einer Ausgangstemperatur von $19,8\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2,9\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf $22,8\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (15% Anstieg). Diese Meßgröße ist vor allem für die Korrektur der gemessenen pO_2 -Werte von Bedeutung (siehe Tabelle 6).

4.1.2 CO₂Konzentration

Die CO₂-Konzentration in der Beatmungskammer stieg während des Versuches (Hypoxiegemisch) von einem Ausgangswert von $0,46 \pm 0,1$ Vol% auf maximal $1,17 \pm 0,3$ Vol% an. Während der Beatmung mit Preßluft von 140 mbar und Raumluftzusammensetzung war ebenfalls ein CO₂-Anstieg feststellbar und zwar von einem Ausgangswert von $0,5 \pm 0$ Vol% auf maximal $1,61 \pm 0,8$ Vol% (siehe Abbildung 20).

Abb.: 20 CO_2 -Konzentration in der Inhalationskammer
(0,23m³) in Abhängigkeit von der Durchströmungs-
zeit mit Hypoxie- bzw. Raumluftgas



Es läßt sich also in beiden Fällen ein CO_2 -Anstieg nachweisen, der sowohl für eine hypoxische als auch für eine streßbedingte, als auch für eine azidotische Hyperventilation sprechen kann (siehe Diskussion).

4.1.3 Die Sauerstoffkonzentration bzw. der Sauerstoff- partialdruck

Die Angaben werden in Vol% bzw. mmHg gemacht. Zur Umrechnung der Werte siehe Tabelle 14:

Tabelle 14:

<u>Größe:</u>	alte Einheit	neue Einheit (SI)	Umrechnungsfaktor
Druck	mmHg	mbar	1 mmHg x 1,33 = mbar
	mmHg	kPa = N/m ²	1 mmHg x 0,1333 = kPa

Tabelle 15: Sauerstoffkonzentration und Sauerstoffpartialdruck
v.B.: vor Beatmung
w.B.: während Beatmung

	n=7				n=4	
	Ausgangswerte (Raumluft)	v.B. (Hypoxiegas) (Kammer)	w.B. (Hypoxiegas) (Kammer)	v.B. (Pressluft) (Kammer)	w.B. (Pressluft) (Kammer)	
Luftdruck (mmHg)	764,50 ± 4,10					
O ₂ -Konzentration (Vol%)	21,12 ± 0,11	20,18 ± 1,50	14,44 ± 1,37	19,50 ± 0,63	18,33 ± 0,69	
O ₂ -Partialdruck (pO ₂) (mmHg)	161,46 ± 0,84	154,30 ± 11,50	110,40 ± 10,49	149,25 ± 4,86	144,00 ± 5,35	
Veränderung des pO ₂ (%)		- 28,45%		- 3,5%		

4.2 Hämorheologische Parameter

4.2.1 Routine

Siehe Tabellen 16 und 17.

Tab.: 16 Zusammenstellung der "Routine" Laborwerte bei Exposition mit hypoxischem Gasgemisch (13,5 Vol% O₂)
n = 7 I = vorExposition II = nach Exposition

Versuchstier Nr.		227	228	229	231	233	235	238	$\bar{x}$	
Hb	I II	104 120	100 106	109 101	115 104	104 110	101 114	94 94	103,9 $\pm$ 6,7 107,0 $\pm$ 8,6	g/l
Hb _E	I II	15,0 17,0	17,5 17,6	15,8 15,1	17,2 16,8	17,1 17,7	15,5 15,4	15,7 14,9	16,3 $\pm$ 0,9 16,4 $\pm$ 1,2	pg
Erythrozyten	I II	7,1 7,1	5,7 6,0	6,9 6,7	6,7 6,2	6,1 6,2	6,5 7,4	6,0 6,3	6,4 $\pm$ 0,5 6,6 $\pm$ 0,5	T/l
Hkt	I II	0,39 0,38	0,35 0,38	0,41 0,36	0,41 0,36	0,34 0,34	0,35 0,39	0,33 0,33	0,37 $\pm$ 0,04 0,36 $\pm$ 0,01	
Leukozyten	I II	17,7 18,8	18,1 22,4	12,0 11,4	25,8 21,6	14,5 14,6	19,0 18,7	16,0 14,2	17,6 $\pm$ 4,3 17,4 $\pm$ 4,1	G/l
Thrombozyten	I II	342 /	252 282	305 346	470 535	381 448	512 497	513 551	396,4 $\pm$ 103,9 2,38 $\pm$ 108,1	G/l
Blutglucose nü.	I II	3,8 4,8	4,1 4,2	4,9 5,8	3,5 3,6	3,7 3,9	4,0 4,1	4,5 4,6	4,1 $\pm$ 0,5 4,4 $\pm$ 0,7	mmol/l
Cholesterin ges.	I II	1,55 1,98	1,59 1,65	1,78 2,06	2,23 2,35	2,83 2,81	2,83 2,18	2,70 2,90	2,15 $\pm$ 0,5 2,36 $\pm$ 0,4	mmol/l
Triglyzeride	I II	0,27 0,30	0,21 0,25	0,47 0,47	0,14 0,29	0,39 0,31	0,29 0,36	0,27 0,24	0,29 $\pm$ 0,1 0,32 $\pm$ 0,1	mmol/l
HDL-Cholesterin	I II	0,64 0,59	0,64 0,53	0,95 0,93	0,86 0,93	0,69 0,70	0,51 0,53	0,69 0,63	0,71 $\pm$ 0,1 0,69 $\pm$ 0,2	mmol/l
LDL-Cholesterin	I II	0,79 1,25	0,86 1,01	0,62 0,92	1,31 1,29	2,0 1,97	1,74 1,49	1,89 2,16	1,32 $\pm$ 0,6 1,44 $\pm$ 0,2	mmol/l
α -Lipoproteine (HDL-Cholesterin)	I II	/ /	0,50 1,46	0,56 0,74	1,33 1,39	2,15 2,63	1,04 1,16	2,32 2,05	1,32 $\pm$ 0,78 1,57 $\pm$ 0,68	g/l
β -Lipoproteine (LDL-Cholesterin)	I II	/ /	0,25 0,87	0,60 1,47	1,37 1,15	1,57 1,36	1,40 1,63	0,69 0,99	0,98 $\pm$ 0,54 1,25 $\pm$ 0,29	g/l
Fibrinogen	I II	/ /	402 426	455 455	235 184	420 381	411 407	455 180	396,3 $\pm$ 82,1 338,8 $\pm$ 123,9	mg/dl
LDH	I II	552 571	563 525	774 664	458 531	464 520	/ /	474 556	547,5 $\pm$ 119,9 561,2 $\pm$ 54,1	U/l
Lactat	I II	/ /	/ /	/ /	12,4 18,4	9,6 12,5	/ /	6,6 7,3	9,5 $\pm$ 2,9 12,7 $\pm$ 5,6	mg/dl
Pyruvat	I II	/ /	/ /	/ /	/ /	0,68 0,32	/ /	0,26 0,22	0,47 $\pm$ 0,16 0,27 $\pm$ 0,06	mg/dl
Frei- β -Lipo.	I II	/ /	2,74 1,48	0,12 0,0	0,05 0,65	0,0 0,32	0,0 0,0	1,47 0,82	0,73 $\pm$ 1,14 0,55 $\pm$ 0,56	g/l
Quotient β/α	I II	/ /	0,5 0,6	1,1 2,0	1,0 0,8	0,7 0,5	1,3 1,4	0,3 0,5	0,8 $\pm$ 0,4 1,0 $\pm$ 0,6	

Tab.: 17 Zusammenstellung der "Routine" Laborwerte bei Exposition mit Druckluft (140 mbar)
n = 4 I = vor Exposition II = nach Exposition

Versuchstier Nr.		230	236	237	239	$\bar{x}$	
Hb	I II	134 111	106 113	101 101	88 72	107,3 $\pm$ 19,4 99,3 $\pm$ 18,9	g/l
Hb _E	I II	17,2 16,8	17,0 17,0	16,8 17,1	16,3 16,0	16,8 $\pm$ 0,4 16,7 $\pm$ 0,5	pg
Erythrozyten	I II	7,8 6,6	6,4 6,6	6,0 5,9	5,4 4,6	6,4 $\pm$ 1,0 5,9 $\pm$ 0,9	T/l
Hkt	I II	0,45 0,38	0,37 0,38	0,36 0,34	0,30 0,25	0,37 $\pm$ 0,1 0,34 $\pm$ 0,1	
Leukozyten	I II	17,8 17,3	14,8 17,4	16,3 17,1	14,2 14,9	15,8 $\pm$ 1,6 16,7 $\pm$ 1,1	G/l
Thrombozyten	I II	359 493	150 355	400 429	317 317	306,5 $\pm$ 109,6 398,5 $\pm$ 78,3	G/l
Blutglucose nü.	I II	3,4 4,6	/	4,5 4,7	4,4 4,2	4,1 $\pm$ 0,6 4,5 $\pm$ 0,3	mmol/l
Cholesterin ges.	I II	1,70 2,29	2,62 2,59	2,70 2,70	1,70 1,60	2,18 $\pm$ 0,5 2,30 $\pm$ 0,4	mmol/l
Triglyzeride	I II	0,22 0,27	0,18 0,15	0,10 0,20	0,12 0,15	0,16 $\pm$ 0,05 0,19 $\pm$ 0,03	mmol/l
HDL-Cholesterin	I II	0,67 0,97	0,64 0,63	0,60 0,60	0,48 0,40	0,60 $\pm$ 0,08 0,65 $\pm$ 0,24	mmol/l
LDL-Cholesterin	I II	0,99 1,27	1,79 1,89	0,58 0,53	1,20 1,10	1,14 $\pm$ 0,5 1,20 $\pm$ 0,6	mmol/l
α -Lipoproteine (HDL)	I II	1,06 1,56	1,39 1,64	1,35 1,18	1,15 1,25	1,23 $\pm$ 0,16 1,41 $\pm$ 0,23	g/l
β -Lipoproteine (LDL)	I II	0,93 1,35	1,59 1,57	1,78 1,77	1,09 0,87	1,34 $\pm$ 0,40 1,39 $\pm$ 0,38	g/l
Fibrinogen	I II	325 303	120 201	191 156	/	202,0 $\pm$ 106,6 220,0 $\pm$ 75,3	mg/dl
LDH	I II	588	578 568	454 471	466 466	521,5 $\pm$ 71,3 498,3 $\pm$ 57,5	U/l
Lactat	I II	/	7,8 14,4	6,9 6,4	8,4 13,9	7,7 $\pm$ 0,8 11,5 $\pm$ 4,5	mg/dl
Pyruvat	I II	/	/	0,15 0,14	/	0,15 $\pm$ 0 0,49 $\pm$ 0,5	mg/dl
prä- β -Lipo.	I II	0,32 0,0	0,0 0,0	0,0 0,33	0,0 0,0	0,08 $\pm$ 0,1 0,06 $\pm$ 0,1	g/l
Quotient β/α	I II	0,9 0,9	1,1 1,0	1,3 1,5	0,9 0,7	1,0 $\pm$ 0,2 1,0 $\pm$ 0,3	

In den Tabellen 16 und 17 sind die Meßwerte aufgeführt. Wenn keine Zahlenangaben gemacht werden, so lag es an einem technischen Versagen, wie zum Beispiel bei der Pyruvat- und Laktatbestimmung (siehe auch 3.4.2.2.1).

4.2.1.1 Hb und Hb_E

Die Hb und Hb_E-Werte stiegen während des Versuches an. Der Anstieg war jedoch nicht signifikant; bei den Kontrolltieren war bei beiden Parametern ein Abfall zu verzeichnen.

Tabelle 18: Veränderungen von Hb und Hb_E (vor Versuch - nach Versuch)

	Hb	Hb _E
Druckluft	- 8 g/l	- 0,1 pg
n = 4	(p > 0,1)	(p > 0,1)
Hypoxie	+ 3,1 g/l	+ 0,1 pg
n = 7	(p > 0,1)	(p > 0,1)

4.1.1.2 Erythrozytenzahl

Die Erythrozytenzahl nahm während des Hypoxieversuches um 0,13 T/l zu; die Veränderung war nicht signifikant ($p > 0,1$). Bei den Kontrolltieren war ein Abfall von 0,47 T/l zu verzeichnen, der jedoch ebenfalls nicht signifikant war ($0,1 > p > 0,05$).

4.2.1.3 Hämatokrit

Die Hämatokritwerte waren bei den Versuchstieren nahezu unverändert (Abfall um 0,01 ($p > 0,1$); bei den Kontrolltieren war ein Abfall um 0,03 zu verzeichnen ($0,1 > p > 0,05$).

4.2.1.4 Leukozytenzahl

Dieser Parameter nahm bei den Versuchstieren um 0,2 G/l ab ($p > 0,1$); bei den mit Preßluft beatmeten Tieren war ein Anstieg von 0,9 G/l zu beobachten ($p > 0,1$).

4.2.1.5 Thrombozyten

Die Thrombozytenzahl stieg bei den Versuchstieren um 46,8 G/l an; dieser Anstieg war eine signifikante Veränderung ($0,025 > p > 0,0125$). Bei den Kontrollversuchen war ebenfalls ein Anstieg um 92,0 G/l zu sehen, der jedoch aufgrund der geringen Anzahl der Versuchsobjekte nicht statistisch abzusichern war ($0,1 > p > 0,05$).

4.2.1.6 Nüchternblutzucker

Dieser Wert stieg bei den mit hypoxischem Gasgemisch beatmeten Tieren signifikant um 0,3 mmol/l an ($0,025 > p > 0,05$); bei den mit Druckluft beatmeten Tieren stieg er um 0,4 mmol/l an, war jedoch nicht signifikant ($p > 0,1$).

4.2.1.7 Gesamtcholesterin, LDL-, HDL-Cholesterin, Tri- glyzeride, α - und β -Lipoproteine, prä- β -Lipoproteine und der Quotient aus β/α

Gesamtcholesterin

Der Gesamtcholesterinwert stieg bei beiden Tiergruppen an; bei den Versuchstieren um 0,12 mmol/l, bei den Kon-

trolltieren um 0,13 mmol/l. Keiner der beiden Anstiege war signifikant ($p > 0,1$, $0,05 < p < 0,1$).

LDL-Cholesterin

Auf die Problematik der errechneten LDL-Werte wurde schon in 3.4.2.2.1 eingegangen. Der Anstieg betrug bei den Versuchstieren 0,12 mmol/l ($0,1 > p > 0,05$), bei den Kontrollversuchen 0,06 mmol/l ($p > 0,1$).

HDL-Cholesterin

Es war bei den Kontrolltieren ein geringfügiger Anstieg von 0,05 mmol/l ($p > 0,1$) und bei den Versuchstieren ein geringer Abfall von 0,02 mmol/l zu verzeichnen ($p > 0,1$).

-Lipoproteine (HDL-Lipoproteine)

Die Zunahme der -Lipoproteine betrug im Hypoxieversuch 0,25 g/l ($0,1 > p > 0,05$) und im Kontrollversuch 0,18 g/l ($p > 0,1$); in beiden Fällen nicht signifikant.

Prä- β -Lipoproteine (VLDL)

Die Werte der Prä- β -Lipoproteine zeigten in beiden Fällen keine signifikanten Abnahmen - im Kontrollfall 0,02 g/l ($p > 0,1$), im Versuchsfall 0,18 g/l ($p > 0,1$).

β -Lipoproteine (LDL-Lipoproteine)

Die Werte der β -Lipoproteine nahmen bei den Hypoxiever-suchen um 0,27 g/l ($0,1 > p > 0,05$) und bei den Kontrollversuchen um 0,05 g/l ($p > 0,1$) zu; beide Veränderungen waren nicht signifikant.

Der Quotient von β/α -Lipoproteinen, auch ein Maß für die Atherogenität (siehe Literaturübersicht) zeigte bei den Kontrolltieren keine Veränderung; bei den Versuchstieren einen Anstieg von 0,2 ($p > 0,1$).

Triglyzeride

In beiden Fällen war ein leichter Anstieg von 0,03 mmol/l ($p > 0,1$) zu verzeichnen, der nicht signifikant war.

4.2.1.8 Fibrinogen

Die Fibrinogenkonzentration nahm im Versuchsfall um 57,5 mg/dl ($p > 0,1$) ab; im Kontrollversuch war ein Anstieg von 0,18 mg/dl zu beobachten ($p > 0,1$).

4.2.1.9 Laktatdehydrogenase

Die Laktatdehydrogenase stieg im Hypoxieversuch um 13,5 U/l ($p > 0,1$), im Druckluftversuch nahm sie um 23,2 U/l ($p > 0,1$) ab.

4.2.1.10 Laktat und Pyruvat

Aufgrund der geringen Versuchszahlen bei der Pyruvatbestimmung ist das Ergebnis wenig repräsentativ. Die Pyruvatkonzentration stieg im Kontrollversuch ($n = 2$) um 0,34 mg/dl an. Im Hypoxieversuch ($n = 1$) nahm sie um 0,27 mg/dl ab.

Die Laktatkonzentration stieg bei beiden Kollektiven an:

Druckluft: +3,9 mg/dl ($p > 0,1$), $n = 3$

Hypoxiegas: +3,2 mg/dl ($0,1 > p > 0,05$), $n = 3$

4.2.2 PAT

Der PAT-Wert zeigte folgende Veränderungen:

Tabelle 19: PAT-Werte

I = vor Beatmung, II = nach Beatmung

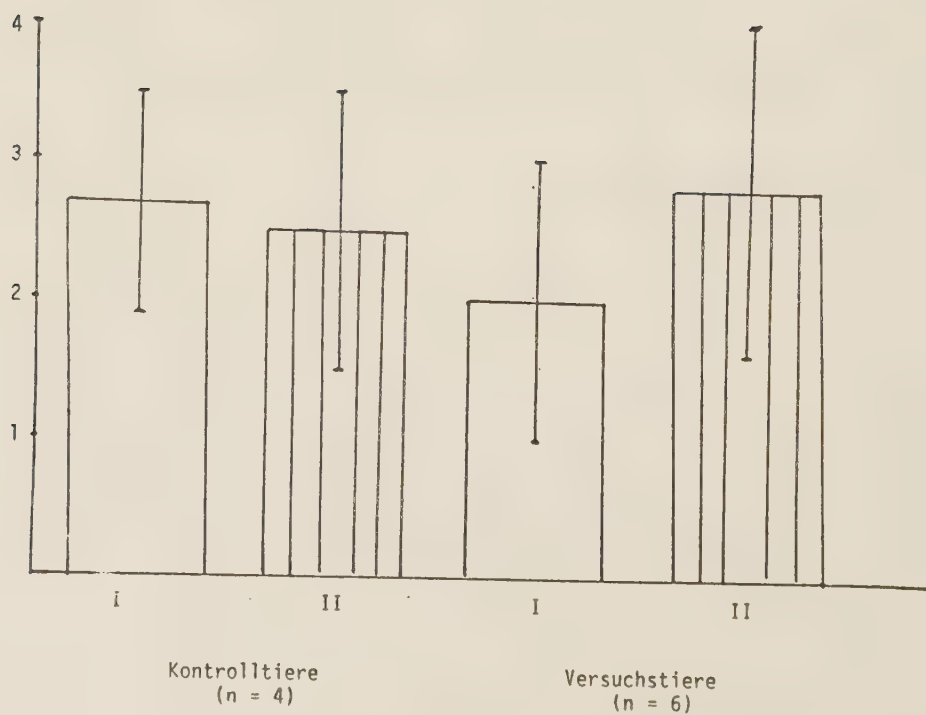
	Hypoxie (13,5 Vol%) n = 7	Preßluft (140 mbar) n = 4
I	2,0 ± 1,0	2,7 ± 0,8
II	2,8 ± 1,2	2,5 ± 1,0

Veränderung: +20 % -5 %
(bezogen auf
die max. mgl.
Veränderung)

Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde mit dem χ^2 -Test in einer Vierfeldertafel durchgeführt; aufgrund der kleinen Werte von n verwendeten wir die Yates'sche-Korrektur. Die Irrtumswahrscheinlichkeit lag unter 5 % ($p < 0,05$).

Abb.: 21 PAT

$p < 0,05$



4.2.3. Aggregation

Tabelle 20: Aggregation mit 50 μ l Kollagen gemessen gegen 200 μ l NaCl

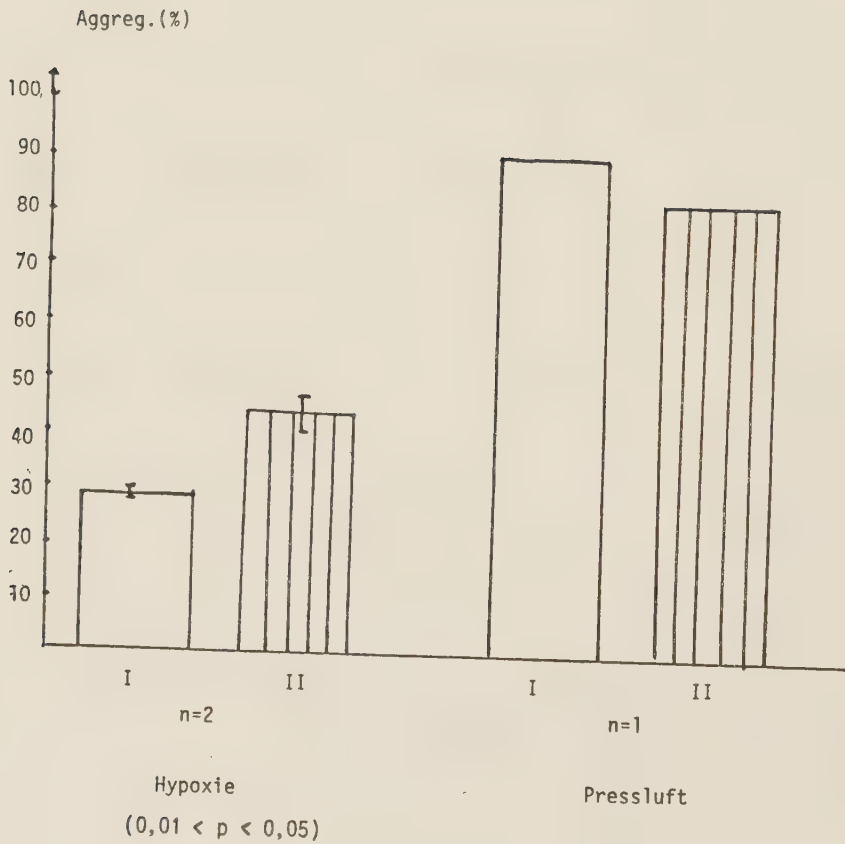
I = vor Beatmung, II = nach Beatmung

	Hypoxie (13,3 Vol%) n=2	Preßluft (140 mbar) n=1
Aggreg. I	28,2 $\pm$ 0,2	89,7 $\pm$ 0,0
(%) II	44,3 $\pm$ 2,5	81,5 $\pm$ 0,0
<u>Veränderung:</u>	+16,1	-8,2

(0,01 < p < 0,005)

Auf die Problematik der geringen Versuchszahl wurde bereits in 3.4.2.2.3. eingegangen.

Abb.: 22 Aggregation



4.2.4. Thrombozytenretention, Glasperlentest

In der Auswertung wurden nur die in der Zählkammer gezählten Thrombozyten herangezogen (siehe 3.4.2.2.1.). Es ergaben sich die nachstehenden Werte:

Tabelle 21: Glasperlentest (Zitratblut)

I = vor Beatmung, II = nach Beatmung
v.T. = vor Glasperlentest, n.T. = nach Glasperlentest

		Hypoxie (13,5 Vol%) n=2	Preßluft (140 mbar) n=3
Thrombo- zyten (6/l)	v.T. I	457,4 ± 96,3	411,0 ± 157,6
	n.T. I	347,0 ± 95,1	342,3 ± 51,7
<u>Veränderung:</u>		-110,4 (24,1%)	-68,7 (16,7%)
	v.T. II	426,3 ± 96,8	387,8 ± 100,3
	n.T. II	351,0 ± 32,5	327,8 ± 111,9
<u>Veränderung</u>		-75,3 (17,6%)	-60,0 (15,5%)

Wie aus Tabelle 21 hervorgeht, war die Thrombozytenretention vor der Beatmung signifikant erhöht; nach der Beatmung war sie nicht signifikant erhöht. Im Hypoxieversuch kam es zu keiner signifikanten Änderung der Thrombozytenretention.

4.2.5. Viskosität (Vollblut)

Es ergaben sich die folgenden Viskositätswerte:

Tabelle 22: Viskosität (Vollblut 37°C)

I = vor Beatmung, II = nach Beatmung

	Hypoxie (13,5 Vol%) n=7	Preßluft (140 mbar) n=4
Visk. $78s^{-1}$ I (mPa x s) II	$5,2 \pm 1,2$ $4,8 \pm 1,0$	$4,0 \pm 0,8$ $4,5 \pm 1,1$
<u>Veränderung:</u>	-0,4 (0,1 > p > 0,05)	+0,5 (0,1 > p > 0,05)
Visk. $15,6s^{-1}$ I (mPa x s) II	$3,6 \pm 0,5$ $3,5 \pm 0,5$	$3,1 \pm 0,3$ $3,2 \pm 0,6$
<u>Veränderung:</u>	-0,1 (p > 0,1)	+0,1 (p > 0,1)

4.3 Mikroskopie

4.3.1 Lichtmikroskopie

In den histologischen Präparaten fanden sich bis auf zwei Ausnahmen intakte Gefäßwände ohne lichtmikroskopisch erkennbare Veränderungen (siehe Tabelle 9). Bei den beiden Ausnahmen handelte es sich einmal um ein Kontrolltier (Nr. 237) und einmal um ein Veruntier (Nr. 233); in beiden Fällen waren Intimaverdickungen - im Sinne der Beurteilungskriterien Stufe 2 - jeweils in der Bauchorta erkennbar.

4.3.2 Rasterelektronenmikroskopie

Die Auswertung der rastermikroskopischen Bilder brachte folgende Ergebnisse (zur Noteneinteilung siehe Tabellen 10, 11, 12, 13).

Tab.: 23 Rastermikroskopische Befunde, Einheit: Noten (siehe Tabellen 10, 11, 12, 13), unter Berücksichtigung der einzelnen Gefäße

Kontrolltiere (n = 4)

	x =	
	vor Versuch	nach Versuch
Gesamtnote	2,7	2,9
A. carotis	2,7	2,6
A. femoralis	2,4	2,6
Coronarien (n = 3)	-	-
A. abdominalis	-	2,7

Verumtiere (n = 7)

	x =	
	vor Versuch	nach Versuch
Gesamtnote	2,6	2,9
A. carotis	2,7	3,2
A. femoralis	2,5	2,7
Coronarien (n = 3)	-	2,4
A. abdominalis	-	2,8

Tab.: 24 Rastermikroskopische Befunde, Einheit: Noten
(siehe Tabellen 10, 11, 12, 13), unter Berücksichtigung der einzelnen Kriterien

Kontrolltiere (n = 4)

	x =	
	vor Versuch	nach Versuch
Thrombozyten	2,9	3,0
Monozyten	2,1	2,2
Endothel	3,1	3,1
Fibrin	2,6	2,5

Verumtiere (n = 7)

	x =	
	vor Versuch	nach Versuch
Thrombozyten	2,8	3,5
Monozyten	2,0	2,1
Endothel	3,2	3,0
Fibrin	2,3	2,5

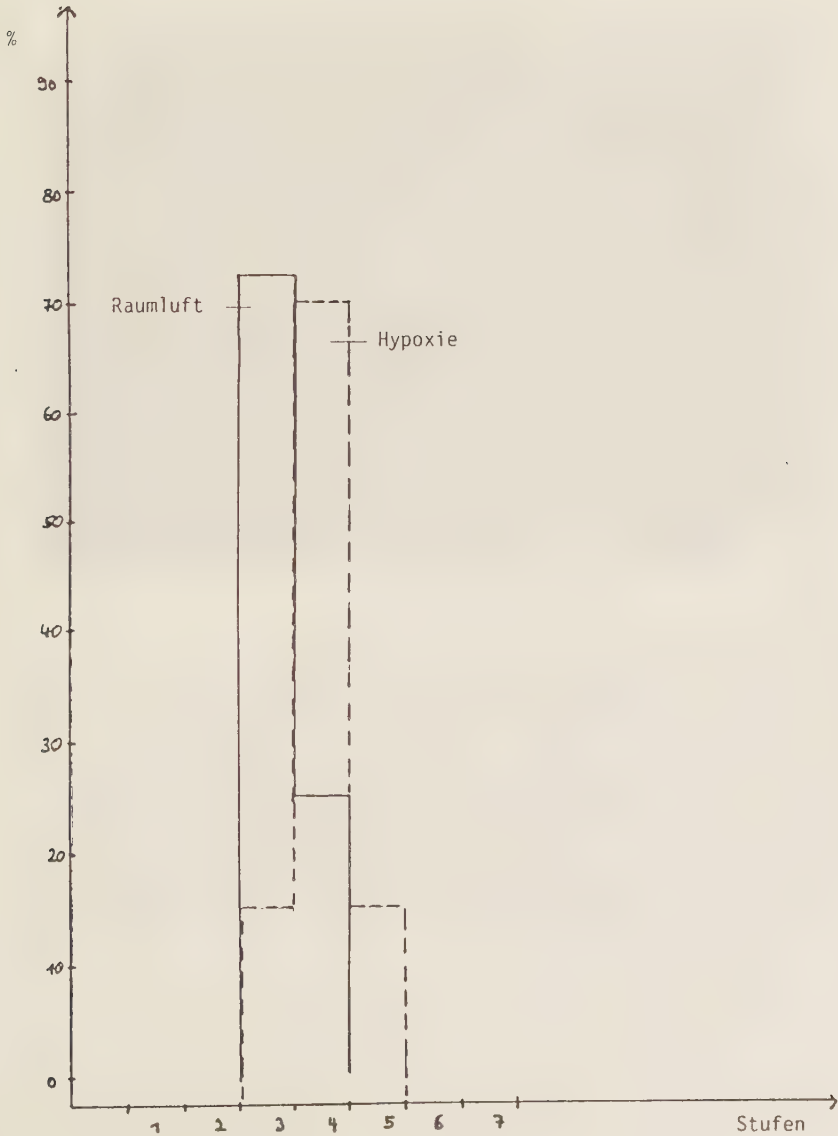
Auf dem Endothel der mit hypoxischem Gasgemisch beatmeten Tiere fanden sich häufiger und stärker Thrombozytenablagerungen (siehe Abbildung 23), als bei den Tieren, die mit Druckluft beatmet wurden. Mit Hilfe des χ^2 -Tests wurde mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $< 1\%$ ($p < 0,01$) die vermehrte Ablagerung als signifikant nachgewiesen.

Der Grad der Auflagerungen der monozytären Elemente brachte keine charakteristischen Ergebnisse; ebensowenig die Endothelveränderungen bzw. die Fibrinablagerung.

Bei der Veränderung der Gesamtnote ergab sich im Vergleich zwischen der Kontrollgruppe und den Verumtieren keine bemerkenswerte Veränderung (Irrtumswahrscheinlichkeit 50%, $p > 0,1$). Die stärkste Veränderung in der Gesamtnote zeigte sich in der Arteria carotis; sie betrug +0,7 ($p > 0,1$).

Abb.: 23 Relative Häufigkeiten (y-Achse) der Stufen (x-Achse)
der rasterelektronenmikroskopischen Kriterien:

Thrombozyten



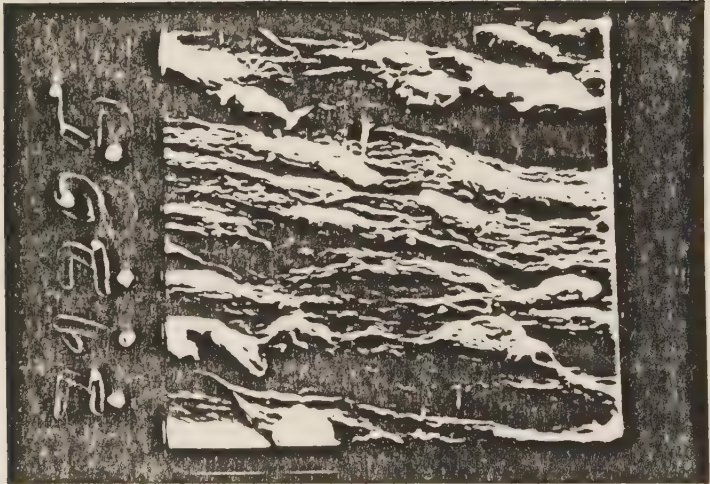


Abb.: 24 Innenfläche der Aorta abdominalis eines 3 Monate alten Miniaturschweines nach einmaliger vierstündiger Exposition gegenüber dem Hypoxiemisch:
Leicht verändertes Endothel mit typischer Längsfältelung und umschriebenen Aufwerfungen und mit mehreren wandadhärenten Thrombozyten in "visköser Metamorphose" mit Ausbildung von Pseudopodien, zusätzliche geringgradige Auflagerung von Fibrinfäden. REM Vergrößerung 1:2000, Archiv Nr. 71785



Abb.: 25 Innenfläche der Arteria femoralis eines 3,5 Monate alten Miniaturschweines (gleiches Tier wie Abb.: 26) nach einmaliger vierstündiger Exposition gegenüber dem Hypoxiegemisch: Etwas verändertes, aber zusammenhängendes Endothel mit Aufwerfungen, wandadhärente Thrombozyten in "visköser Metamorphose", geringgradige Fibrinauflagerung. REM Vergrößerung 1:1000, Archiv Nr. 71469



Abb.: 26 Innenfläche der Arteria carotis communis eines 3,5 Monate alten Miniaturschweines nach einmaliger Exposition gegenüber dem Hypoxiegemisch:
Zusammenhängendes Endothel mit physiologischer Längsfältelung, einigen Aufwerfungen und längsovalen Erhabenheiten, die den Endothelkernen entsprechen; wandadhärente Thrombozyten in "visköser Metamorphose". Höchstens feinste Fibrinauflagerungen. REM Vergrößerung 1:1000, Archiv Nr. 71411

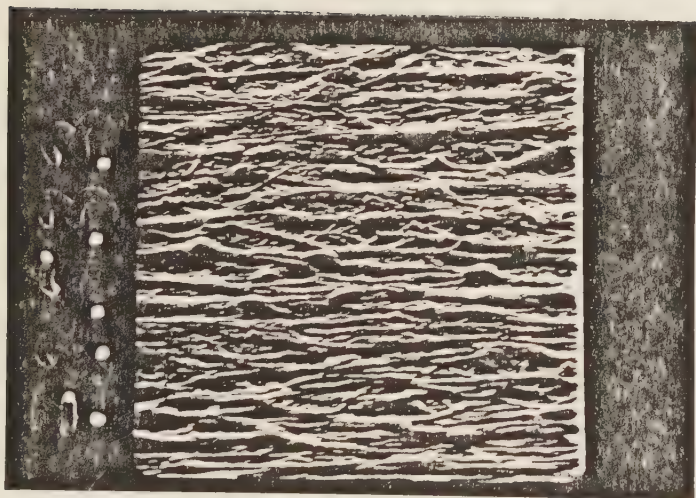


Abb.: 27 Innenfläche der Aorta femoralis eines 2,5 Monate alten Miniaturschweines nach einmaliger vierstündiger Exposition gegenüber Preßluft: Weitgehend intaktes Endothel, keine Auflagerung von Thrombozyten oder Fibrin. REM Vergrößerung: 1:2000 Archiv Nr. 72533 (Die ausgeprägten Längsrillen entstehen durch (Dicken-)Schrumpfung des Präparates bei der Trocknung.)

5 DISKUSSION

Bezüglich einer umfangreichen Literaturübersicht siehe 2.1 bis 2.7.

Vorauszuschicken ist, daß es sich um eine kleine Studie - mehr im Sinne einer Pilotstudie - mit zum Teil sehr geringen Fallzahlen gehandelt hat, so daß die Ergebnisse mit der entsprechenden Unsicherheit behaftet sind.

Durch die strenge "Blindauswertung" aller Labordaten und besonders der elektronenmikroskopischen Aufnahmen und das Mitführen einer Kontrollgruppe sollte eine größtmögliche Objektivität erzielt werden.

Als vorteilhaft erwiesen sich eine weitreichende Standardisierung bezüglich der Tierart, der Expositionsdauer und der Operationstechniken sowie eine ausreichende Reproduzierbarkeit und das Auftreten von Veränderungen in sehr kurzer Zeit.

Die Vorteile und die besondere Eignung des Miniaturschweines für die experimentelle Medizin und die Arterioskleroserecherche wurde bereits einleitend hervorgehoben (182, 165, 61, 159, 59, 63, 268, 139, 159, 160, 268, 272, 276).

Zu den wesentlichen Nachteilen unserer Untersuchungen gehörten der große Aufwand bezüglich des Experimentes

und der Auswertung der morphologischen Präparate und die Problematik der subjektiven Einflüsse bei der Bewertung der morphologischen Veränderungen.

Das Verhalten der Tiere während der Versuche zeigte keine Hinweise dafür, daß die Tiere unter einem besonderen Streß standen.

Als Zeichen für einen möglichen Versuchsstreß, nicht nur des durch den Faktor Hypoxie hervorgerufenen Stresses, ist möglicherweise das Ansteigen des CO_2 -Gehaltes in der Inhalationskammer sowohl bei Beatmung mit Preßluft als auch bei Beatmung mit Hypoxiegas, zu werten. Es kann sich also nicht nur um eine hypoxisch bzw. azidotisch induzierte Hyperventilation handeln. Eher dürfte der CO_2 -Anstieg allerdings auf einer gewissen Anreicherung des abgeatmeten CO_2 infolge nicht ganz ausreichender Zufuhr von frischem Gasgemisch beruhen. Ein weiterer Hinweis für eine eventuell streßbedingte Veränderung ist der Anstieg des Blutglukosespiegels bei beiden Gruppen der als sympatiktone Reaktion gewertet werden kann. Ein drittes Zeichen ist der Anstieg der Thrombozyten sowohl bei den Versuchstieren als auch in der Kontrollgruppe (s.u.).

Auf der anderen Seite spricht gegen den Faktor Versuchsstreß, daß es nur bei der hypoxischen Gruppe zu einem Anstieg der Erythrozytenzahl (s.u.) kam, nicht jedoch bei den Kontrolltieren, wo gegebenenfalls auch eine "Streßpolyglobulie" zu erwarten gewesen wäre.

Es scheint insgesamt, daß ein "Versuchsstreß" trotz aller Bemühungen nicht völlig zu vermeiden gewesen war; die Akutreaktionen, wie Hyperventilation und Blutzuckeranstieg, sprechen dafür. Bezüglich des Thrombozyten- und Erythrozytenanstiegs (s.u.) ist ein additiver Effekt nicht auszuschließen.

Der Anstieg des Hämoglobins und der Erythrozytenzahl bei den mit hypoxischem Gasgemisch beatmeten Tieren (beide Anstiege aber nicht signifikant) ist wohl im Sinne einer hypoxischen Polyglobulie zu sehen (288, 49, 195). Der nicht sehr ausgeprägte Anstieg kann durch die kurze Zeitdauer der Exposition und dem relativ "tolerablen" pO_2 erklärt werden. Der Anstieg der Erythrozyten korreliert direkt mit der Dauer und dem Ausmaß einer Hypoxie (288).

Eine relative Polyglobulie durch Verminderung des Plasmavolumens durch eine hypoxisch bedingte Hyperventila-

tion sollte aber auch mit in Betracht gezogen werden (129); aufgrund der nicht angestiegenen Hkt-Werte scheint dieser Effekt jedoch einen geringen Einfluß zu haben. Frühere Untersuchungen mit 500 ppm CO zeigten jedoch einen signifikanten Anstieg der Hämatokritwerte (179); offenbar erzeugen diese hohen Kohlenmonoxidwerte eine deutlichere Hypoxie, bzw. es besteht ein spezifischer Effekt der Kohlenmonoxide bei so hohen Konzentrationen. Bei der Kontrollgruppe kam es sowohl beim Hämoglobin als auch bei den Erythrozytenzahlen zu einem nicht signifikanten Abfall.

Der Anstieg der Thrombozyten in der Versuchs- und in der Kontrollgruppe, bei der erstgenannten signifikant, ist möglicherweise unter dem Aspekt einer "Streßpolyzythämie" zu sehen; wobei die Versuchsgruppe sicher einer Doppelbelastung, Experiment und Hypoxie, ausgesetzt war. Ein additiver Effekt ist somit zu diskutieren. Erhöhte Thrombozytenzahlen bei akuter Höhenexposition werden für Menschen in der Literatur beschrieben (266). Bei einer chronischen Hypoxie findet man allerdings erniedrigte Thrombozytenzahlen bei einer verkürzten Thrombozytenlebenszeit und einer verminderten Thrombozytenproduktion (269, 288). Außerdem beobachtet man unter hypoxischen Bedingungen eine erhöhte Sequestration von Thrombozyten in der Lungenstrombahn (101).

Der Anstieg der Blutglukosewerte in beiden Kollektiven (Verum- und Kontrollgruppe) um circa den gleichen Wert spricht für eine adrenerge Reaktion; wobei die Hypoxie als zusätzlicher Streßfaktor mit berücksichtigt werden sollte. Ähnliche Ergebnisse wurden auch durch eine wohl Katecholamin-vermittelte Nikotinwirkung bei Miniaturschweinen in früheren Versuchen (179) und bei Menschen durch inhalierendes Rauchen (40) in unserer Forschungsgruppe beobachtet.

In den bisher durchgeführten Studien über Hypoxie und Blutfette zeigt sich in der Mehrzahl der Fälle eine Zunahme der Serumcholesterin- und Serumtriglyzeridwerte; außerdem werden auch erhöhte Fettwerte in der Arterienwand gefunden (202, 241, 230, 254, 255, 256, 257).

Für eine hypoxische Dyslipoproteinämie mit erniedrigten HDL-Konzentrationen und erhöhten VLDL-Werten ist möglicherweise die Aktivitätsabnahme der Adenylcyclase und der Lipoproteinlipase verantwortlich (262). Der Mechanismus der LDL-Erhöhung ist bisher noch ungeklärt. Diese Veränderungen bezüglich der Blutfette sind auch unter kohlenmonoxid-induzierter Hypoxie zu beobachten (204, 205, 214); wobei der Anstieg der Plasmalipoproteine unter rein hypoxischen Bedingungen (ohne CO-Wirkung) bei einer akuten Höhenexposition wesentlich

schneller vor sich geht als bei einer kohlenmonoxid-induzierten Hypoxie. Ursächlich für diesen akuten Anstieg ist eine Katecholamin-vermittelte Reaktion verantwortlich zu machen (146); bei chronischer Exposition ist der ursächliche Mechanismus für den Anstieg der Plasmalipoproteine bei der Hypoxie per se und bei der Kohlenmonoxid-induzierten Form vergleichbar, nämlich über die Aktivitätsabnahme der Lipoproteinlipase (12, 146, 131, 229, 196, 171).

In den im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Versuchen zeigte sich sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Hypoxie-Versuchsgruppe ein geringgradiger Anstieg des Gesamtcholesterins und der Triglyzeridkonzentration. Eine Dyslipoproteinämie konnten wir aber in der Lipidelektrophorese (siehe 3.4.2.2.1) nicht in dem zu erwartenden Rahmen verifizieren. Es zeigte sich eine Zunahme der α -Lipoproteine (HDL) in beiden Kollektiven und eine Abnahme der prae- β -Lipoproteine (VLDL) ebenfalls in beiden Tiergruppen. Eine Zunahme der β -Lipoproteine (LDL), die bei der Versuchsgruppe zwar nicht signifikant war, jedoch wesentlich deutlicher als in der Kontrollgruppe, entspricht den während einer Hypoxie auftretenden Veränderungen im Plasmalipoproteinmuster.

In der Hypoxiegruppe resultiert ein wenn auch nicht signifikanter, so doch deutlicher Anstieg des "Atherogenitätsquotienten" β/α -Lipoproteine.

Bei fehlender Signifikanz bei diesen Untersuchungen muß natürlich immer die relativ kleine Fallzahl berücksichtigt werden. Auch ist bei der Veränderung der Plasmalipoproteine zu berücksichtigen, daß es sich um eine sehr kurze Expositionszeit handelte und die verwendeten Sauerstoffpartialdrücke noch in der "Zone der vollständigen Kompensation" (siehe Abbildung 18) liegen.

Es wären Versuche mit niedrigeren Sauerstoffpartialdrücken und längerer Expositionszeit notwendig. Außerdem wären Messungen der Lipidfraktionen in der Gefäßwand notwendig, da es unter hypoxischen Bedingungen einmal zu einer erhöhten Synthese bzw. vermindertem Abbau von Lipiden kommt, zum anderen da auch Störungen des Plasmatransportes durch die Arterienwand mit konsekutivem Anstieg der Plasmalipide in der Gefäßwand beobachtet werden ((147)). Es wird auch eine abnormale Zunahme der vaskulären Permeabilität, die zur Akkumulation von Lipiden führt, diskutiert (52, 264).

Es sind aber auch die von Okamoto (218) vor kurzer Zeit durchgeführten Untersuchungen zu berücksichtigen, bei

denen sich keinerlei Änderungen im Plasmacholesterinspiegel unter Hypoxie zeigten; ebenso fand sich keine Korrelation zwischen atherosklerotischen Läsionen und Plasmalipidspiegel.

Somit bleibt die Frage offen, ob die Hypoxie überhaupt über die Erhöhung der Blutfette die Entwicklung von arteriosklerotischen Veränderungen begünstigt, oder ob es sich um einen direkten Effekt der Hypoxie auf Gefäßwand bzw. Thrombozyten handelt (s.u.).

Eine adrenerge Komponente sollte bezüglich der Blutfetterhöhungen auch mit in Betracht gezogen werden.

Die Fibrinogenkonzentration nahm im Hypoxieversuch deutlich ab, in den Kontrollversuchen war ein geringgradiger Anstieg festzustellen. Diese Ergebnisse differieren von den bisher mit Kohlenmonoxid durchgeführten Versuchen unserer Arbeitsgruppe am Miniaturschwein, wo sich keine Veränderung des Fibrinogenspiegels zeigte.

Bei einer akuten Höhenexposition wurden bei indischen Soldaten erniedrigte Fibrinogenwerte im Blut und eine gesteigerte Fibrinolyse festgestellt. Nur bei Soldaten, die eine Höhenkrankheit entwickelten, fand man erhöhte Fibrinogenspiegel (266).

Patienten mit einer chronisch respiratorischen Insuffizienz, das heißt, mit einer chronischen Hypoxie, weisen allerdings erhöhte Fibrinogenkonzentrationen auf (266). Bei Rauchern sind in der Literatur ebenfalls erhöhte Fibrinogenwerte beobachtet worden (40, 153, 158, 190). Diese Ergebnisse sind also im Sinne einer Adaptation zu sehen, die aber ungünstige hämorheologische Auswirkungen zeigt.

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Versuche entsprechen einer akuten Exposition.

Die Laktatdehydrogenase wies im Hypoxieversuch eine Zunahme auf, die jedoch nicht signifikant war; in den Kontrollversuchen zeigte sich eine Abnahme.

Diese Ergebnisse sind tendenziell mit einem anaeroben Glukosestoffwechsel zu vereinbaren, ebenso die Abnahme der Pyruvatkonzentration, die allerdings sehr kritisch zu bewerten ist (siehe 4.2.1.10). Die Laktatkonzentration zeigte sowohl in der Hypoxie- als auch in der Kontrollgruppe einen Anstieg. Hier gilt allerdings die gleiche Einschränkung wie für die Pyruvatbestimmung: Verwendung einer für den Menschen entwickelten Bestimmungsmethode und eine geringe Fallzahl ($n=3$) durch dadurch bedingte methodische Schwierigkeiten (siehe 3.4.2.2.1 und 4.2.1.10).

Bezüglich der Vollblutviskosität konnten in dieser Studie keine Veränderungen im Sinne einer Zunahme unter Hypoxiebedingungen gemessen werden. Vor allem bei niedrigen Scherraten kam es bei den Versuchstieren sogar zu einer Viskositätsabnahme, was durch einen Abfall der Fibrinogenkonzentration (s. oben) erklärbar wäre.

Diese Beobachtung stimmt mit anderen Studien unter hypoxischen Bedingungen nicht überein; hier wurde bei Patienten mit einer chronischen respiratorischen Insuffizienz eine erhöhte Plasmaviskosität und eine erhöhte Erythrozytenaggregationsneigung festgestellt, die mit dem Schweregrad der respiratorischen Insuffizienz korrelierte (288). Allerdings war unsere Hypoxieexpositionszeit mit 1 x 4 Stunden doch zu kurz, um eine Beeinflussung der Viskosität zu erzielen. Auch die sich nicht verändernden Hämotokritwerte und die nur geringgradig aufgetretene Polyglobulie spiegeln dies wider.

Versuche mit einer längeren Expositionszeit müssen durchgeführt werden, um die chronische Wirkung der Hypoxie und die Adaptation an diese zu studieren.

Die erhöhte Vollblutviskosität unter chronisch erniedrigtem Sauerstoffpartialdruck geht parallel mit einer

Polyglobulie, einer Hämotokriterhöhung und einer Zunahme der Fibrinogenkonzentration. Je höher der Hämotokritwert ist, desto mehr wirkt sich eine Verminderung der Erythrozytenverformbarkeit aus und erhöht dann nicht nur in den Mikrozirkulationsgefäßen sondern auch in großkalibrigen Gefäßen die scheinbare Blutviskosität. Eine verminderte Erythrozytenverformbarkeit ließ sich unter hypoxischen Verhältnissen nachweisen (288). In früheren Versuchen unserer Arbeitsgruppe mit Miniaturschweinen konnte unter Kohlenmonoxidexposition eine signifikante Zunahme der Viskosität sowohl des Vollbluts als auch des Plasmas nachgewiesen werden. Die Expositionszeit betrug 4 x 4 Stunden und die Kohlenmonoxidkonzentration 500 ppm; unter Druckluftbeatmung zeigte sich keine signifikante Viskositätsänderung (222, 184).

Nach Injektion von 0,05 mg Nikotin/kg i.v. stiegen ebenfalls die Blut- und Plasmaviskosität beim Miniaturschwein an (184, 179).

Als die wohl wichtigsten Akutwirkungen in der vorliegenden Arbeit sind die Veränderungen der Thrombozytenfunktion anzusehen.

Adhäsion wird immer nur in vitro an Fremdoberflächen gemessen und deshalb wird besser der Begriff der Retention verwendet.

Im Plättchenaggregationstest (PAT) zeigte sich in dieser Studie eine signifikante Zunahme der "spontanen" Thrombozytenaggregation unter Hypoxieexposition; in der Kontrollgruppe, d.h., bei Beatmung mit Druckluft zeigte sich bei keinem Tier eine derartige Veränderung.

Ebenso war in der mit dem Aggregometer nach Born bestimmten Thrombozytenaggregation ein signifikanter Anstieg bei vermindertem PO_2 (siehe aber auch 3.4.2.2.3) zu verzeichnen, während im PreBluftversuch dies niemals zu beobachten war.

Diese gesteigerte Thrombozytenaggregation läuft konform mit den bisher durchgeführten Studien am Miniaturschwein mit Kohlenmonoxidexposition der Münchner Forschungsgruppe um Marshall (179, 180).

Eine erhöhte Plättchen-Rentention im Glasperlentest war unter hypoxischen Bedingungen nicht nachweisbar.

Dies spricht dafür, daß bei vermindertem Sauerstoffpartialdruck eine verstärkte Aggregation von Thrombozyten

nachweisbar ist; die Retention an Fremdoberflächen aber nicht nachweisbar beeinflusst wird.

Zusammen mit den rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen, wo eine vermehrte Adhäsion (d.h. Anlagerung an die Gefäßwand in vivo) beobachtet wurde (s. unten), zeigt dies, daß die Retention (Glasperlentest) in vitro nicht unbedingt die Adhäsion in vivo widerspiegelt. Es wird hieraus ganz deutlich, wie problematisch es ist, Ergebnisse von in vitro-Bedingungen auf in vivo-Bedingungen zu übertragen.

Ihr morphologisches Korrelat fand die gesteigerte Thrombozytenaggregation in den schon oben erwähnten rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen:

Hier zeigten sich bei den einer Hypoxie ausgesetzten Tieren deutlich häufiger und intensiver Thrombozytenauflagerungen - und zwar Thrombozyten in ihrer Reizform - als bei der Kontrollgruppe. Bezüglich des Endothels, der Fibrinauflagerungen und der Adhäsion von mononukleären Zellen konnten keine Veränderungen unter einem kurzfristig erniedrigten Sauerstoffpartialdruck beobachtet werden.

Aufgrund der gesteigerten Thrombozytenadhäsion *in vivo* und dem oberflächlich nicht sicher alterierten Endothel scheint unter diesem Aspekt der Angriffspunkt der Hypoxie eher primär der Thrombozyt und nicht das Endothel zu sein; allerdings würden früheste intraendotheliale Veränderungen der rasterelektronenmikroskopischen Untersuchung entgehen. Auf der anderen Seite gibt es Untersuchungen, in denen sich der Thrombozyt wegen seines geringen Eigenstoffwechsels doch als relativ resistent gegenüber einer Hypoxie erwies (65).

Forrester et al. (80) wiesen unter hypoxischen Bedingungen bei Ratten eine erhöhte Ausscheidung vor allem von ADP (Mangel an Substrat bei der oxidativen Phosphorylierung) und ATP aus den Endothelzellen nach und zwar über eine Änderung der Konfiguration der Membranproteine.

Diese erhöhten ADP-Spiegel fanden auch Born und Cross (33) sowie Nordøy und Chandler (215) bei erniedrigtem Sauerstoffpartialdruck, und ebenso beobachteten sie dadurch eine Aktivierung und sekundär induzierte Thrombozytenaggregation.

Eine Konfigurationsänderung der Membranproteine war mit unseren Untersuchungsmethoden nicht zu erfassen. Eine Messung des ADP- bzw. ATP-Spiegels wäre in diesem Zusammenhang von Nutzen gewesen.

Um eine wirkliche Endothelschädigung zu induzieren, wie sie bei Hypoxie von Barnhart et al. (21) und vielen anderen Autoren (282, 262, 25) beschrieben wird und zwar mit Ablösung von Endothelzellen, Lücken zwischen den Endothelzellen, Freilegung von subendotheliale Gewebe und sekundärem Adhärenzwerden von Thrombozyten sind u.a. die Expositionszeiten zu kurz und die verwendeten Sauerstoffpartialdrücke noch zu hoch gewesen. Versuche mit längerer Dauer und tieferen Sauerstoffpartialdrücken wären auch diesbezüglich notwendig.

Es scheint also unter Verhältnissen mit erniedrigtem Sauerstoffpartialdruck auf der einen Seite eine Thrombozytenaktivierung mit gesteigerter Aggregation und Adhäsion ausgelöst zu werden, auf der anderen Seite kommt es zu einer Alteration des Endothels und so sekundär zu einer Adhärenz von Thrombozyten, wobei dieser Mechanismus möglicherweise auch vice versa gilt.

Diese Theorie fand in vielen durchgeführten Studien ihre Unterstützung (138, 261, 127, 137).

Von großer Wichtigkeit ist die Berücksichtigung der Tatsache, daß für die Aktivierung der Thrombozyten nicht nur alleine die Hypoxie, sondern auch die azidot-

sche Stoffwechsellage unter Hypoxiebedingungen und die durch den Streßfaktor Hypoxie induzierte erhöhte Katecholaminkonzentration im Blut verantwortlich gemacht werden kann.

Die gestörte Thrombozytenfunktion und die - zwar in unserer Studie nicht zu beobachtende (s.o.) - Endothelalteration ist im Sinne von initialen Vorgängen bzw. Veränderungen bei der Arterioskleroseentstehung zu sehen.

Was die lichtmikroskopischen Untersuchungen betrifft, läßt sich folgendes feststellen:

Es fanden sich bis auf 2 Ausnahmen, 1 Tier der Versuchsgruppe (Nr.: 233) und 1 Tier der Kontrollgruppe (Nr.: 237), keine lichtmikroskopischen Veränderungen in allen untersuchten Gefäßabschnitten.

Bezüglich dieser beiden Ausnahmen mit Intimaverdickungen in der Bauchaorta läßt sich das von mehreren Autoren beschriebene "Phänomen der Mikrothrombose" beim Schwein anführen (61, 81, 92, 68).

Dieses Phänomen wurde auch schon in früheren Versuchen unserer Arbeitsgruppe gefunden (121). Man versteht darunter, daß sich Thrombozyten auf dem Gefäßendothel

strömungsmechanisch beanspruchter Arterien abscheiden und in die Intima inkorporiert werden bzw. eine Intimaverdickung durch Freisetzung entsprechender Faktoren induzieren; ein Prozeß, der beim Schwein unter physiologischen Bedingungen auftritt (242).

Was ebenfalls für dieses Phänomen im Rahmen der hier durchgeführten Studie spricht, ist das Auftreten sowohl bei einem Kontrolltier als auch bei einem Veruntier.

Was die gesteigerte Aggregation und Adhäsionsneigung der Thrombozyten unter hypoxischen Bedingungen betrifft, lassen sich die Ergebnisse mit den unter Kohlenmonoxidexposition (160 ppm = COHb 9,0%; 185 ppm = COHb 9,6%) erhaltenen Ergebnissen unserer Arbeitsgruppe weitgehend vergleichen (180, 184).

Es zeigten sich jedoch unter Hypoxie per se keine gemischten Mikroparietalthromben auf der Arterienwand, wie sie bei sehr hohen Kohlenmonoxidkonzentrationen (420 ppm = COHb 30%) gefunden wurden (224).

Es fanden sich unter diesen Sauerstoffpartialdrücken (13,5 Vol%) auch keine oberflächlich sichtbaren Endothelläsionen und vermehrte Fibrinablagerungen, wie sie bei den Kohlenmonoxidversuchen beobachtet wurden. Entsprechende Befunde fanden sich bei CO-exponierten Tieren auch in den transmissionselektronenmikroskopischen

Aufnahmen, nämlich vermehrte mononukleäre Zellen, eine deutliche Vakuolisierung des Zytoplasmas der Endothelzellen (apikales Ödem) sowie einzelne osmophile Schrumpfnekrosen von Endothelzellen (224, 121).

Unter Nikotinversuchen konnten Marshall und Mitarbeiter (184, 224, 174) ebenfalls eine Veränderung der Thrombozytenfunktion im Sinne einer gesteigerten Aggregation nachweisen. Beim Nikotin könnte diese Veränderung der Thrombozytenfunktion auch ein Katecholamin-vermittelter Effekt sein (40).

Aus den aus dieser Studie vorliegenden Ergebnissen und unter Einbeziehung früherer Resultate unserer Arbeitsgruppe läßt sich zeigen, daß die akute Hypoxie per se eine Aktivierung der Thrombozyten induziert, möglicherweise einmal durch einen direkten Angriff am Thrombozyten, zum anderen über einen Angriff am Endothel und sekundär durch Freisetzung von Thrombozyten aktivierenden Substanzen eine Thrombozytenaggregation und Neigung zu Adhäsion begünstigt.

Die durch Kohlenmonoxid induzierte Hypoxie (s. oben) wirkt möglicherweise zusätzlich verstärkt auf das Endothel, auf eine vermehrte Fibrinablagerung auf dem Endo-

thel und zeigt auch eine noch stärkere Thrombozytenaktivierung, die bis zur Bildung von Mikroparietalthromben geht. Die Plättchenretention wurde nur durch Kohlenmonoxid und seine Wirkung gesteigert, unter Hypoxie bleibt sie unbeeinflusst. Der Hämatokritwert und die Blutviskosität wurden durch eine Kohlenmonoxidbelastung ebenfalls stärker beeinträchtigt als durch eine alleinige Hypoxiewirkung (ohne CO).

Es scheint also zu der hypoxischen Wirkung des Kohlenmonoxids durch Blockierung des Hämoglobins usw. ein zusätzlicher vor allem aber direkt zellulärer Effekt des Kohlenmonoxids zu bestehen, der das atherogene Potential der Hypoxie verstärkt.

Somit läßt sich sagen, daß eine Kohlenmonoxid-induzierte Hypoxie eine additive (CO + Hypoxie), wenn nicht überadditive Wirkung auf die Gefäßwand und die Hämorrheologie aufweist.

Diese Ergebnisse finden auch in vielen anderen Untersuchungen eine Bestätigung, die einen direkten zellulären Effekt des Kohlenmonoxids nachweisen, der nicht allein durch eine Hypoxie ausgelöst bzw. erklärt wird (258, 277, 94).

Allerdings sollten noch Versuche mit längerer Expositionszeit und niedrigeren Sauerstoffpartialdrücken durchgeführt werden, um Veränderungen, wie sie vor allem bei chronischer Exposition auftreten, so zum Beispiel Hämatokriterhöhung, Fibrinogenkonzentrationsänderungen, Polyglobulie und Viskositätssteigerung besser erfassen zu können.

Daß die Hypoxie per se einen begünstigenden Einfluß auf die Atheroskleroseentstehung aufweist, zeigen unter anderem die Versuche, die unter hyperoxischen Bedingungen durchgeführt wurden und zu einer Regression von arteriosklerotischen Läsionen (145, 218, 188), eine Beschleunigung von intimalen Heilungsprozessen nach experimentell induzierten Läsionen (297) und zu einer Abnahme der Plasmalipidspiegel, führten (145).

Sicherlich sollte bei der Betrachtung bezüglich der Problematik Atherogenese und Risikofaktoren, speziell des Risikofaktors Rauchen, nicht nur das Nikotin und das Kohlenmonoxid in ihrer Wirkung angeklagt werden; sondern es sollte auch die dadurch induzierte Hypoxie beim inhalierenden Rauchen und möglicherweise auch die Hypoxie per se ohne Zigarettenrauch (z.B. Arbeiten in großen Höhen), vor allem wenn zusätzlich noch eine Kohlenmono-

xidbelastung, z.B. aus Umwelt oder Arbeitsplatz, auftritt, berücksichtigt werden.

Der verminderte Sauerstoffpartialdruck und die daraus resultierende Hypoxie begünstigt aber nicht nur allein durch Veränderungen am Endothel und der Hämorrheologie die Arteriosklerose, sondern auch über Auswirkungen auf die Gefäßwandpermeabilität, den Lipidstoffwechsel, die verminderte mechanische Beanspruchbarkeit der Gefäßwand und dadurch erhöhte Sensitivität für Gefäßverletzungen, durch einen verminderten Glykosaminglykan- und Kollagengehalt der Gefäßwand (107, 108, 95). Weiterhin verschlechtert sie auch den Heilungsprozeß von dadurch aufgetretenen Läsionen (274).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß es wahrscheinlich eine spezifische Wirkung des Kohlenmonoxids gibt, die nicht nur durch eine alleinige Hypoxie erklärbar ist; in Bezug auf die induzierte Arteriosklerose scheint es jedoch so zu sein, daß der zelluläre Effekt des CO mit der Hypoxie synergistisch wirkt. Die durch Kohlenmonoxid induzierte Hypoxie ist zusammen mit dieser spezifischen Wirkung dafür verantwortlich, daß die Auswirkungen auf die Gefäßwand und die Hämorrheologie und somit auch auf die Atherosklerose schwerwiegender sind. Die Kohlenmon-

oxid-verursachte Hypoxie ist somit als "gefährlicher" zu betrachten als die reine Sauerstoffmangel-induzierte Form, vor allem was die obliterierenden Angiopathien betrifft.

6 Z U S A M M E N F A S S U N G

Es wird eine Literaturübersicht über die epidemiologische Bedeutung der Arteriosklerose geben und speziell die Rolle der Hypoxie - auch im Vergleich zur Kohlenmonoxid-induzierten Hypoxie - in der Atherogenese untersucht.

Hierbei wird versucht, die Bedeutung der Hypoxie per se in den initialen Mechanismen der Atherogenese abzuklären. Dazu wird das Miniaturschwein mit seiner ganz besonderen Eignung für die experimentelle Arterioskleroseforschung verwendet.

Bestimmt wurden die Auswirkungen der Hypoxie bei einer Sauerstoffkonzentration von 13,5 Vol% und einer Expositionszeit von 1 x 4 Stunden bei 7 Miniaturschweinen auf die Häorrhheologie und auf die Gefäßwand. Die Beurteilung der Gefäße erfolgte mit Hilfe der Licht- und Rasterelektronenmikroskopie.

Eine Kontrollgruppe, 4 Miniaturschweine, wurde mit Druckluft (140 mbar) normaler Zusammensetzung beatmet.

An Hand der experimentell gewonnenen Daten konnte ein signifikanter Anstieg der "spontanen" Thrombozytenaggregation (PAT und Aggregometer) und der Thrombozytenadhäsion auf der Gefäßwand in den rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen unter hypoxischen Bedingungen festgestellt werden. Weiterhin zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Blutglukosewerte und der Thrombozytenzahl in der Versuchsgruppe verbunden mit einem nicht signifikanten Anstieg in der Kontrollgruppe, wobei der Faktor Versuchsstreß zu berücksichtigen ist. Außerdem ließ sich ein nicht signifikanter Anstieg des Hämoglobins, der Erythrozytenzahl, der β -Lipoproteine (LDL), der Lactatdehydrogenase und der Lactatkonzentration sowie ein Abfall der Pyruvatkonzentration beobachten. Der Quotient aus β/α -Lipoproteinen, ein Maß für die Atherogenität, stieg bei der Versuchsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich an; dies war allerdings statistisch nicht abzusichern.

Aus den Ergebnissen der vorliegenden und ähnlicher Untersuchungen kann geschlossen werden, daß eine akute Hypoxie eine gesteigerte Thrombozytenaggregation und -adhäsion auslösen und Veränderungen herbeiführen kann, die der initialen Arterioskleroseentwicklung oder zunächst einer Angiopathieentwicklung zugeordnet werden können.

Die Kohlenmonoxid-induzierte Hypoxie kann aber durch eine zusätzliche, spezifische Wirkung des Kohlenmonoxides, die nicht nur durch die Hypoxie erklärbar ist, zu schwerwiegenderen Veränderungen am Gefäßsystem führen, wofür auch frühere Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe sprechen.

7 L I T E R A T U R

- 1) Adams,C.W.M.; Bayliss,O.B.; Ibrahim,M.Z.: "The distribution of lipids and enzymes in the aortic wall in dietary rabbit atheroma and human atherosclerosis".
J.Pathol.Bacteriol.86: 42, 1963
- 2) Adamson,J.N.: "The erythropoietin/hämatocrit relationship in normal and polycythemic man".
Blood 32: 597, 1968
- 3) Albers,J.L.; Bierman,E.L.: "The effect of hypoxia on uptake and degradation of lowdensity lipoproteins by cultured human arterial smooth muscle cells".
Biochem.Biophys.Acta 424: 422, 1976
- 4) Altland,P.D.; Highman,B.: "Acclimatization response of rats to discontinuous exposures to simulated high altitude".
Amer.J.Physiol. 167: 261, 1951
- 5) Altschul,R.: "Einfluß von Sauerstofftherapie auf experimentelle Cholesterinatherosklerose".
Z.Kreislauf Forsch. 45: 129, 1955
- 6) Altschul,R.; Herman,J.H.: "Influence of oxygen inhalation on cholesterol metabolism".
Arch.Biochem.Biophys. 51: 308, 1954

- 7) Araud,J.; Vergnes,H.; Gutierrez,N.: "Function respiratoire et metabolismes erythrocytaires en haute altitude".
Isernm. 63: 505, 1976
- 8) Ardelt,W.: "Zyklisches Adenosinmonophosphat, Prostaglandin E und die Aggregation menschlicher Blutplättchen".
Fortschr.Med. 95: 366-370, 1970
- 9) Aronow,W.S.: "Effect of cigarette smoking and carbon monoxide on coronary heart disease".
Chest 70: 514-518, 1976
- 10) Ashford,T.P.; Freiman,D.G.: "Platelet aggregation at sites of minimal endothelial injury".
Amer.J.Pathol 53: 599-607, 1968
- 11) Astrup,P: "Intraerythrocytic 2,3-diphosphoglycerate and carbon monoxide exposure".
Am.N.Y.Acad.Sci. 174: 252, 1970
- 12) Astrup,P.: "Some physiological and pathological effects of moderate carbon monoxide exposure".
Brit.Med.J. 4: 447-452, 1972
- 13) Astrup,P.: "Carbon monoxide, smoking and atherosclerosis".
Med.Clin.N.Am. 58: 323-350, 1974
- 14) Astrup,P.: "Reevaluation of the atherogenetic effects of carbon monoxide".
1. wissenschaftl. Tagung des Forschungsrates "Rauchen und Gesundheit" Hamburg, 1978

- 15) Astrup,P.; Kjeldsen,K.: "Model studies linking carbon monoxide and/or nicotine to arteriosclerosis and cardiovascular disease".
Prev.Med. 8: 295-302, 1979
- 16) Astrup,P.; Kjeldsen,K.; Wanstrup,J.: "Enhancing influence of carbon monoxide on the development of atheromatosis in cholesterol fed rabbits".
J.Atheroscler.Res. 7: 343-354, 1967
- 17) Astrup,P.; Kjeldsen,K.; Wanstrup,J.: "Effects of carbon monoxide on arterial wall".
Ann.N.Y.Acad.Sci. 174: 294, 1970
- 18) Ayres,S.M.; Gianelli,S.; Mueller,H.: "Myocardial and systemic responses to carboxyhämoglobin".
Ann.N.Y.Acad.Sci. 174: 283, 1970
- 19) Bänder,A.; Kiese,M.: "Die Bedeutung der Wirkung des Kohlenmonoxids auf die Zellatmung für die Kohlenmonoxidvergiftung".
Klin.Wschr. 33: 152-155, 1952
- 20) Ball,E.G.; Strittmatter,L.F.; Cooper,O.: "The reaction of carbon monoxide".
J.Biol.Chem. 193: 635-647, 1951
- 21) Barnhart,M.J.; Chen,S.: "Platelet - Vessel wall dynamics", in:
Gastpar,M.; Kinen,K.; Marx,R.: "Collagen-Platelet-Interaction",
Schattauer Verlag, Stuttgart, New York: 301-317, 1978

- 22) Bartlett, G.R.: "Nucleotide metabolism in the hypoxic state".
Scand.J.Clin.Lab.Invest.Suppl 126: 29, 1972
- 23) Bartschi, C.G.: "Pathogenesis of atherosclerosis".
Mayo Clin.Proc. 53: 343, 1978
- 24) Baumgartner, H.R.: "Zur Pathogenese der Atherosklerose".
Schweiz.Med.Wschr. 107: 717-722, 1977
- 25) Baumgartner, H.R.; Muggli, R.; Tschopp, T.B.; Turitto, V.T.: "Platelet adhesion, release and aggregation in flowing blood": Effects of surface properties and platelet function.
Thrombos.Haemostas., Stuttgart 35: 124-238, 1976
- 26) Bierman, E.L.; Eisenberg, S.; Stein, O.; Stein, Y.: "Very low density lipoprotein remnant particles uptake by aortic smooth muscle cells in culture".
Biochem.Biophys.Acta. 163: 329, 1973
- 27) Björkerud, S.U.: "Mechanisms of atherosclerosis".
Pathobiol.Ann. 9: 277-301, 1979
- 28) Blumenthal, J.A.: "Type A behaviour pattern and coronary atherosclerosis".
Amer.J.Cardiol. 42: 583, 1978
- 29) Bollinger, A.; Luthy, E.; Jenny, E.: "Vollblutviskosität bei verschiedenen Schergeschwindigkeiten und ihre Beeinflussung durch niedermolekulare Dextrane".
Klin.Wschr. 18: 939-943, 1967

- 30) Born, G.V.R.: "Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal".
Nature 194: 927, 1962
- 31) Born, G.V.R.: "Quantitative investigations into the aggregation of blood platelets".
J.Physiol. 162: 67, 1962
- 32) Born, G.V.R.; Cross, M.J.: "Effects of adenosine-diphosphate on the concentration of platelets in circulating blood".
Nature 197: 974-976, 1963
- 33) Born, G.V.R.; Cross, M.J.: "Effects of inorganic ions and of plasma proteins on the aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate".
J.Physiol. (London) 170: 397-414, 1964
- 34) Braun,W.; Buchholz,W.; Barth,J; Nitzscher,H.: "Das Schwein als Versuchstier unter thermischer und medikamentöser Belastung - Methodik der Versuchstechnik".
Z.ges.exp.Meds. 154: 60-69, 1971
- 35) Brecher,G.; Cronkite,E.P.: "Morphology and enumeration of human blood platelets".
J.Appl.Physiol. 3: 365-377, 1950
- 36) Breddin, K.: "Über die gesteigerte Thrombozytenagglutination bei Gefäßkrankheiten".
Schweiz.med.Wschr. 95: 655, 1965
- 37) Breddin, K.; Bauke, J.: "Thrombozytenagglutination und Gefäßkrankheiten".
Blut 11: 144-164, 1965

- 38) Breddin, K.; Grun, H.; Kryzwanek, H.J.; Schremmer, W.P.: "Zur Meßung der "spontanen" Thrombozytenaggregation". Plättchenaggregationstest III, Meßmethodik.
Klin. Wschr. 53: 81, 1975
- 39) Breddin, K.; Kryzwanek, H.J.: "Thrombozyte function and age. Studies with healthy volunteers, diabetics and patients with vascular disease".
In: "Blood Vessel", ed. by Effert, S.; Meyer-Erkelenz, J.D., Springer Verlag Berlin, 1976
- 40) Breu, F.X.: Inaugural Dissertation: "Der Einfluß des Zigarettenrauchens auf Kreislauffunktion und frühe Atherogenese beim Menschen - unter besonderer Berücksichtigung von Viskosimetrie, Hämorrhéologie, Thrombozytenfunktion, Blutlipide und akrale Durchblutung".
München: 241, 1984
- 41) Bridges, J.M.; Dalby, A.M.; Millar, H.D.; Weaver, J.A.: "An effect of D-glucose on platelet stickiness".
Lancet 1: 75-77, 1975
- 42) Brinkhous, K.M.; Read, M.S.; Mason, R.G.: "Plasma thrombocyte agglutinating and fibrinogen. Synergism with adenosine diphosphate".
Lab. Invest. 14: 335-342, 1965
- 43) Bryant, R.E.; Thomas, M.A.; O'Neal, R.M.: "An electron microscopic study of myocardial ischaemia in the rat".
Circulat. Res. 6: 699, 1958

- 44) Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.:
"Tiere in der Arzneimittelforschung".
Oktober 1981
- 45) Butcher, R.W.; Ho, R.J.; Meng, H.C.; Sutherland, E.W.:
"Adenosine 3-5 monophosphate in biological materials. The measurement of adenosine 3-5 monophosphate in tissues and the role of the cyclic nucleotide in the lipolytic response of fat to epinephrine."
J. Biol. Chem. 240: 4515, 1965
- 46) Campbell, J.A.: "Comparison of the pathological effects of prolonged exposure to carbon monoxide with those produced by very low oxygen pressure".
Brit. J. exp. Path. 10: 304-311, 1929
- 47) Campbell Moran: "Oxygen and Hypoxia", in: "Man and Altitude",
Thieme, Stratton inc., G.Thieme Verlag: 4, 1982
- 48) Caplan, M.; Walter, D.B.: "Experimental production of hyperlipemia in rabbits by cobaltous chloride".
J. Invest. Dermat. 40: 199, 1963
- 49) Carcot, P.; Deflandre, C.: "Sur l'activite hamopoietique du serum".
C.R. Acad. Sci. 143: 384, 1906
- 50) Chambers, D.A.; Salzmann, E.W.; Neri, L.L.: "Nucleotide metabolism and platelet aggregation", in: "Platelet in Hemostasis".
Exp. Biol. Med. 3: 62-70, 1968

- 51) Chance, B.; Schoener, B.; Schindler, F.: "The intracellular oxidation-reduction state". In: "Oxygen in the animal organism"; ed. Dickens, F.; Neil, E.; Oxford, Pergamon Press 367ff, 1964
- 52) Chilsom, G.M.; Bohrer, M.P.; Colton, C.K.; Smith, K.A.; Lees, R.S.:
"Transmural (125 J) albumin concentration in the rabbit aorta during acute hypoxia".
Atheroscler. 46: 195-202, 1983
- 53) Coburn, R.F.: "The carbon monoxide body stores".
Ann. N.Y. Acad. Sci. 174: 11, 1970
- 54) Colman, R.W.: "Platelet function in thrombosis and atherosclerosis".
Adv. exp. med. Biol. 104: 421-436, 1978
- 55) Connor, W.E.; Hoak, J.C.; Warner, E.D.: "Massive thrombosis by fatty acid infusion".
J. Clin. Invest. 42: 860-866, 1963
- 56) Cornu, La, A.: "Trends in the use of nonhuman primates in biochemical programmes".
Lab. Ann. 12: 235-242, 1978
- 57) Corssen, G.; Chodoff, P.: "Neurolept analgesia chap. 9", in: Louis, R., Orkin: "Clinical management of the patient in shock".
Philadelphia, Davis, F.A. company 1965

- 58) Curtius, J.M.; Scharf, R.E.; Freund, N.; Kuhn, H.:
"Thrombozytenaktivität bei dilatativer Kardiomyo-
pathie und latenter Kardiomyopathie im Vergleich
zur Koronaren Herzkrankheit".
Z. Kardiol. 73: 224-230, 1984
- 59) Dahme, E.: "Das Schwein, ein Versuchstier für die
experimentelle Arterioskleroseforschung".
Z. ges. exp. Med., Bd 145: 305-311, 1968
- 60) Dahme, E.: "Die Bedeutung der nichtexperimentellen
Arteriosklerose des Schweins für die Pathologie".
Verh. Dtsch. Ges. Path. 47: 382-387, 1963
- 61) Dahme, E.: "Atherosclerosis and arteriosclerosis in
domestic animals".
Ann. N.Y. Acad. Sci. 127: 657-670, 1964
- 62) Dahme, E.; Jennings, M.A.; Florey, H.W.: "Morphologi-
cal studies on atherosclerosis in swine".
Ann. N.Y. Acad. Sci. 127: 780-799, 1965
- 63) Dahme, E.; Kalich, J.; Kaiser, E.; Lohringshoven, K.F.
von; Stravrou, D.:
"Studie zur Atherosklerose beim Hanford-Miniatur-
schwein unter normalen und experimentellen Bedin-
gungen"
Atherosclerosis 14: 153-168, 1971
- 64) Dietzel, W.; Massion, W.H.: "The prophylactic effect
of Innovar (R) in experimental haemorrhagic
shock".
Anaesth. Analg. Curr. Res 48: 968, 1969

- 65) Doenecke, C.; Lohmann, R.; Schulz, H.: "Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Thrombozyten des Menschen nach Einwirkung verschiedener Gase".
Thromb. Diath. Haemorrh. 16: 395-410, 1966
- 66) Doerr, W.: "Pathologie des Gefäßsystems".
Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 62: 537-539, 1978
- 67) Donald, R.A.; Salisbury, S.; Murphy, S.; Nabarro, J.D.N.: "The plasma corticotropin response to insulin hypoglycaemia, lysine-vasopressin and Metyrapone in pigs".
J. Endocr. 41: 509, 1968
- 68) Downie, H.G.; Mustard, G.F.; Rowsell, H.C.: "Swine atherosclerosis: the relationship of lipids and blood coagulation to its development".
Ann. N.Y. Acad. Sci. 104: 539-562, 1963
- 69) Doyle, J.T.: "Risk factors in arteriosclerosis and cardiovascular disease with special emphasis on cigarette smoking".
Prev. Med. 8: 264-270, 1979
- 70) Duff, G.J.; McMillan, G.: "Pathology of atherosclerosis".
Am. J. Med. 11: 92, 1951
- 71) Eberth, J.C.; Schimmelbusch, C.: "Die Thrombose nach Versuchen und Leichenbefunden".
Ferdinand Enke, Stuttgart, 1888

- 72) Eder, M.; Gedick, P.; Hort, W.: "Kreislauforgane",
in: "Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der
Pathologischen Anatomie".
30. Auflage, Springer-Verlag, 1977
- 73) Esterly, J.A.; Glagov, S.; Ferguson, D.J.: "Morphogenesis of intimal obliterative hyperplasia of small arteries in experimental pulmonary hypertension".
Am. J. Path 52: 325-347, 1968
- 74) Evans, I.R.: "Importance of fatty acid in myocardial metabolism".
Circ. 15: 96, 1964
- 75) Fahreus, R.: "Zellgehalt und Strömungswiderstand in verschiedenen Abschnitten des Gefäßsystems".
Dtsch. Med. Wschr. 86: 2266-2272, 1961
- 76) Fahreus, R.; Lindqvist, T.: "The viscosity of blood in narrow capillary tubes".
Amer. J. Physiol. 96: 562, 1931
- 77) Farbiszewski, R.; Worowski, K.: "Enhancement of platelet aggregation and adhesion by β -lipoprotein".
J. Atheroscler. Res. 8: 988-990, 1968
- 78) Filipovic, J.; Buddecke, E.: "Increased fatty acid synthesis of arterial tissue in hypoxia".
Eur. J. Biochem. 20: 587-592, 1971
- 79) Fillios, L.C.; Andrus, S.B.; Naito, C.: "Coronary lipid deposition during chronic anaemia or high altitude exposure".
J. Appl. Physiol. 16: 103, 1961

- 80) Forrester, T.; Williams, C.A.: "Release of adenosine triphosphate from isolated adult heart cells in response to hypoxia".
J. physiol. 268: 371-390, 1977
- 81) French, G.E.; Jennings, M.A.; Florey, H.W.: "Morphological studies on atherosclerosis in swine".
Ann. N.Y. Acad. Sci. 127: 780-799, 1965
- 82) Friedrich, G.: "Schweine als Versuchstiere in der humanmedizinischen Forschung".
Dtsch. Gesundheitswesen 23: 1143-1148, 1968
- 83) Frith, C.H.; McMurthry, I.F.; Alexander, A.F.; Will, H.D.: "Influence of hypertension and hypoxaemia on arterial biochemistry and morphology in swine".
Atherosclerosis 20: 189-206, 1974
- 84) Frost, H.: "Zur Pathogenese obliterierender Arterienprozesse bei Hypercholesterinämie".
Thromb. Diath. Haemorrh. 22: 351-358, 1969
- 85) Frost, H.: "Endothelschädigung und Abscheidung von Elementen des strömenden Blutes als initiales Geschehen in der Pathogenese der Arteriosklerose".
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 78: 1139-1145, 1972
- 86) Frost, H.; Hess, H.; Richter, I.: "Untersuchungen zur Pathogenese arterieller Verschlusskrankheiten: I.: Eine neue Methode zur Untersuchung früher Veränderungen auf der Gefäßwand".
Klin. Wschr. 46: 1099-1104, 1968

- 87) Gaarder, A.; Jonsen, J.; Laland, S.; Hellem, A.J.; Owren, P.A.:
"Adenosine - diphosphate in red cells as a factor in adhesiveness of human blood platelets".
Nature (London) 192: 531-532, 1961
- 88) Gaarder, A.; Laland, S.: "Hypothesis for aggregation of platelets by nucleotides".
Nature (London) 202: 909, 1964
- 89) Gainer, I.L.; Chisolm, G.M.: "Oxygen diffusion and atherosclerosis".
Atherosclerosis 19: 135-138, 1974
- 90) Garbarsch, C.; Mathiessen, M.E.; Helin, P.; Lorenzen, I.: "Arteriosclerosis and hypoxia, part 1 (Gross and microscopic changes in rabbit aorta induced by systemic hypoxia-histochemical studies)".
J. Atheroscler. Res. 9: 283-294, 1969
- 91) Gebrauchsinformation der Firma Janssen GmbH, Neuss, Hypnodil (R)
- 92) Geissinger, H.D.; Mustard, I.F.; Rowsell, H.C.: "The occurrence of microthrombi on the aortic endothelium of swine".
Canad. Med. Ass. J. 87: 405-408, 1962
- 93) Ghidoni, J.; O'Neal, J.: "Recent advances in molecular pathology, a review of ultrastructure of human atheroma".
J. Exper. Mol. Path.; 7, 34, 1964

- 94) Gibbons, G.F.; Mitropoulos, A.: "Inhibition of cholesterol biosynthesis in carbon monoxide - accumulation of lanosterol and 24,25 -dihydrolanosterol".
Biochem.J.: 127, 315, 1972
- 95) Glagov, S.: "Hemodynamic risk factors: Mechanical stress, mural architecture, medial nutrition and vulnerability of arteries to arteriosclerosis".
In: Wissler, R.W.; Green, J.C.: "The pathogenesis of atherosclerosis", Williams and Wilkins, Baltimore, Md., p. 164
- 96) Glynn, M.F.; Jorgensen, L.; Buchanan, M.R.: "Platelet aggregation, renal function and hypertension".
Fed.Proc. 25: 544, 1966
- 97) Godfrey, S.; Getz, M.B.; Dragoslava Vesselnovitch; Wissler, R.W.:
"A dynamic pathology of atherosclerosis".
Am. J. Med. Vol. 46: 657-671, 1969
- 98) Gordon, T.: "High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease".
The Framingham Study. Amer. J. Med. 62: 707, 1977
- 99) Gottlob, R.; Zinner, G.: "Über die Regeneration geschädigter Endothelien nach hartem und weichem Trauma".
Virchows Arch.path.Anat. 336: 16, 1962
- 100) Gramer, L.; Ruof, H.: "Enzym- und Eiweißveränderungen im Serum bei akuter Kohlenmonoxidvergiftung".
Dtsch.med.Wschr. 93: 2275-2278, 1968

- 101) Gray, G.W.; et.al.: "Effect of altitude exposure on platelets".
J.Appl.Physiol.: 39, 648-651, 1975
- 102) Haas, F.; Bergowsky, E.H.: "Role of mast cell in pulmonary pressure response to hypoxia".
J.clin.Invest. 51: 3154, 1972
- 103) Hackett, P.H.; Drummond, R.: "Rales, peripheral edema, retinal hemorrhage and accute mountain sickness".
Amer.J.Med. 67: 214, 1979
- 104) Haft, I.I.: "Role of blood platelets in coronary artery disease".
Am.J.Cardiol. 43: 1197-1206, 1979
- 105) Hasin, Y.; Eisenberg, S.; Friedlander, J.; Lewis, B.S.; Grobmann, M.S.:
"Relationship between extent of coronary artery disease and correlative risk factors".
Am.Heart J. 98: 555-561, 1979
- 106) Hauss, W.H.: "Zur Pathogenese der Arteriosklerose".
Med.Welt 33: 2-6, 1982
- 107) Helin, P.; Garbarsch, C.; Lorenzen, I.: "Effects of intermittend and continuous hypoxia on the aortic wall in rabbits".
Atherosclerosis 21: 325-335, 1975

- 108) Helin, P.; Garbarsch, C.; Morkhansen, T.; Helin, G.;
Kofod, B.; Lorenzen, I.:
"Effect of hypoxia on the connective tissue of aorta and skin in rabbits".
Atherosclerosis 19: 201-214, 1974
- 109) Helin, P.; Lorenzen, I.: "Atherosclerosis in rabbit aorta induced by systemic hypoxia".
Angiology 20: 1, 1969
- 110) Hellem, A.J.: "Ser. Heamat.", Vol. 1, 1968
- 111) Hermann, W.; Massmann, I.: "Ursachen und Bedeutung der erhöhten Endothelpermeabilität für die Entstehung der Arteriosklerose".
Z. Ges. Inn. Med. 31: 721-727, 1976
- 112) Hess, H.: "Stoffwechselkrankheit Arteriosklerose aus angiologischer Sicht".
In: 701013 THW, Art. 26
- 113) Hess, H.: "Neue Überlegungen zur Physiopathologie obliterierender Angiopathien. 1. Zur Regulation der Durchblutung".
Fortschr. Med. 88: 833-838, 1970
- 114) Hess, H.: "Deposition of platelets, fibrin and erythrocytes on arterial walls in experimental animals and men".
In: "Blood Vessels", Hrsg. Effert, S.; Meyer-Erkelenz, J.D.,
Berlin: Springer, 1976

- 115) Hess,H.; Marshall,M.: "Influence of platelets on integrity of the vessel wall".
Adv. Exp. Med. Biol. 63: 393-398, 1975
- 116) Hess,H.; Marshall,M.; Mallasch,M.: "Eine einheitliche Theorie der Morphogenese aller obliterierenden Angiopathien".
Vasa 3: 373-385, 1974
- 117) Hess,H.; Marshall,M.; Mallasch,M.: "Zur Pathogenese obliterierender Angiopathien".
Med. Welt 25: 1180-1185, 1974
- 118) Heughan,C.; Ninikoski,J.; Hunt,T.K.: "Oxygen tensions in lesions of experimental atherosclerosis of rabbits".
Atherosclerosis 17: 361, 1973
- 119) Hirvisalo,E.L.; Louhija,A.: "Incorporation in vivo of acetate 1-14 C into liver and serum lipids in haemorrhagic lipemia in the rat.
Acta Physiol. Scand. 69: 79, 1967
- 120) Hlastala,M.P.: "Interactions between O₂ and CO₂: The blood in hypoxia: "Man at Altitude", Thieme Verlag,N.Y. 17, 1982
- 121) Hofmann,H.: "Untersuchung am Miniaturschwein zur Atherogenität von Kohlenmonoxid unter besonderer Berücksichtigung des Faktors Versuchsstreß".
Inaugural-Disseratation, München, 184, 1983

- 122) Hooper, P.L.; Visconti, L.; Garry, P.J.; Johnson, G.E.: "Zinc lowers high-density lipoprotein-cholesterol levels".
Jama 244: 1960, 1980
- 123) Hooper, P.L.; Woo, W.; Visconti, L.; Pathak, D.R.: "Terbutaline raises high-density-lipoprotein-cholesterol levels".
N. Engl. J. Med. 305: 1455, 1981
- 124) Hovig, T.: "Aggregation of rabbit blood platelets produced in by saline extract of tendon".
Thromb. Diath. Haemorrh. 9: 248, 1963
- 125) Howard, jr., C.F.: "Aortic lipogenesis during aerobic and hypoxic incubation".
Atherosclerosis 15: 359, 1972
- 126) Hueper, W.C.: "Arteriosclerosis, the anoxemia theory".
Arch. Pathol. 39: 162, 245, 350, 1944
- 127) Hughes, A.; Tonks, R.S.: "Intravascular platelet clumping in rabbits".
J. Path. Bact. 84: 379-390, 1962
- 128) Hull, F.E.; Whereat, A.F.: "The effect of rotenone on the regulation of fatty acid synthesis in heart mitochondria".
J. Biol. Chem. 242: 4023, 1967
- 129) Hultgren, H.N.: "High altitude medical problems" in: "Hypoxia, man at altitude", Hrsg.: Sutton, J.R.; Jones, N.L.; Houston, Ch.S.;
Thieme Stratton Inc., 161-166, 1982

- 130) Hultman, E.: "Anaerobic metabolism in different tissues during hypoxia".
Scand.J.clin.Lab.Invest. 29 suppl.: 126, 1972
- 131) Hutcherson, J.; Lequire, V.S.; Hamilton, R.: "Inhibition of postheparin clearing factor by the sera of rabbits made lipemic by haemorrhage or by the injection of Shear's antigen".
Anat.Rec. 130: 317, 1958
- 132) Huttunen, J.K.: "Adipose tissue lipases and their hormonal regulation".
Scand.J.clin.Lab.Invest. 29 suppl.: 126, 3 1972
- 133) Immuno, Diagnostika: "Lipidophor, Manuskript zum internen Gebrauch".
- 134) Informationsschrift der Firma Dräger AG, Lübeck;
Prospekt 4341, 2. Ausgabe, Mai 1982
- 135) Iverius, P.H.: "The interaction between human plasma lipoproteins and connective tissue glycosaminoglycans".
J.Biol.Chem. 247: 2607, 1972
- 136) Jackson, F.; Davis, H.: "The electrocardiogram of the mountaineer at high altitude".
Brit.Heart J. 22: 671, 1960
- 137) Jorgensen, L.; Hovig, T.; Rowsell, H.C.; Mustard, J.F.: "Adenosine diphosphate platelet aggregation and vascular injury in swine and rabbits".
Amer.J.Path. 61: 161-169, 1970

- 138) Jorgensen,L.; Rowsell,H.C.; Hovig,T.; Glynn,M.F.; Mustard,J.F.:
"Adenosine diphosphate induced platelet aggregation and myocardial infarction in swine".
Lab.Invest. 17: 616-644, 1967
- 139) Kalich,I.; Krumbacher,K.; Ruf,B.: "Über Erfahrungen bei der Zucht und Haltung sowie einige physiologische Daten des Hanford-Miniaturschweins".
Z.ges.finn.Med. 145: 312-325, 1968
- 140) Kannel,W.B.; Castelli,W.P.; Gordon,T.: "Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study".
Amer.Intern.Med. 90: 85-91, 1979
- 141) Kannel,W.B.; Castelli,W.P.; Gordon,T.; McNamara,P.M.: "Serum cholesterol, lipoproteins and the risk of coronary heart disease".
The Framingham Study, Am.int.Med. 1: 74, 1971
- 142) Kannel,W.B.; Dawber,T.R.; Friedmann,G.D.; Glennon,W.E.; McNamara,P.M.:
"Risk factors in coronary heart disease".
The Framingham Study, Am.Intern.Med. 61: 888-899, 1964
- 143) Kendal,C.; Dixon,M.D.: "Deposition of globular lipid in arterial cells in relation to anoxia".
Amer.N.Y.Acc.Sci. 10: 65-71, 1961
- 144) Kerttul,A.Y.: "Fat loading tests in haemorrhagic hyperlipidaemia in rabbits".
Thesis, Helsinki, 1974

- 145) Kjeldsen,K.; Astrup,P.; Wanstrup,J.: "Reversal of rabbit atheromatosis by hyperoxia".
J.Atheroscler.Res.10: 173, 1969

- 146) Kjeldsen,K.; Damgaard,F.: "Influence of prolonged carbon monoxide exposure and altitude hypoxia on serum lipids in man".
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 22: 16, 1968

- 147) Kjeldsen,K.; Wanstrup,J.; Astrup,P.: "Enhancing influence of arterial hypoxia and the development of atheromatosis in cholesterol-fed rabbits".
J.Atheroscler. Res. 8: 835, 1968

- 148) Klose,H.J.; Gosen,I.V.; Ellinghaus,K.; Schmid-Schönbein,H.: "Coagulation of platelet-rich plasma and platelet-aggregation in viscosimetric flow".
Bibl.anat.No.11: 98-103, Karger, Basel 1973

- 149) Klynstra,F.B.; Böttcher,C.J.F.: "Permeability patterns in pig aorta".
Atheroscl. 11: 451, 1970

- 150) Knoblauch,A.; Sybert,A.; Brennan,N.J.; Sylvester, J.T.; Gurtner,G.H.: "Effect of hypoxia and CO on a cytochrome P 450-mediated reaction in rabbit lungs".
Am.Physiol.Soc. 1035-1042, 1981

- 151) Kumuro,K.; Rosenzweig,D.Y.: "Experimental production of pulmonary hypertension and pulmonary atherosclerosis in the rabbit".
Circ. Res. 20: 545, 1967

- 152) Lenfant, C.; Torrance, J.; Reynafarje, C.: "Shift of the oxygen haemoglobin dissociation curve at altitude": Mechanism et effect.
J. Appl. Physiol. 30: 625, 1971
- 153) Leonhardt, H.G.; Gigolet, I.; Reinhardt, J.: Med. Welt 29: 880, 1978
- 154) Lewy, R.J.; Weiner, I.; Walinsky, P.; Lefer, A.M.; Silver, M.J.; Smith, I.B.: "Thromboxane release during pacing induced angina pectoris possible vasoconstrictor influence on coronary vasculature".
Circ. 61: 1165-1171, 1980
- 155) Lomazzi, F.; Gurtner, H.P.: "Höhenaufenthalt und Flugreisen bei Herzkranken".
Schweiz. med. Wschr. 111: 618-624, 1981
- 156) Lorenzen, J.: "Vascular connective-tissue changes induced by catecholamins and thyroid hormone".
In: ASBOE-Hansen, G.: "Hormones and connective tissue", Munksgaard, Copenhagen, 136, 1966
- 157) Louhija, A.: "Metabolic studies on haemorrhagic lipaemia in the rat".
Am. Med. Biol. Fenn. 43: Suppl. 2, 1965
- 158) Lowe, G.; Drummond, M.; Frobes, G.; Barbenel, J.; Smith, S.: "Effects of cigarette-smoking on blood rheology". Vortrag Symposium an: "Hemorheology et Pathology", Nancy 1979

- 159) Luginbühl, H.: "Spontaneous atherosclerosis in swine".
In: "Swine in biochemical research".
Proc.Int.Symp. (Richland) 347-368, 1965
- 160) Luginbühl, H.; Jones, J.E.T.: "The morphology of spontaneous lesions in aged swine". In: Roberts, J.C.; Straus, R.: "Comparative atherosclerosis", 3-11, 1965, Harper & Row, New York
- 161) Lydtin, H.; Pieper, M.; Kusus, T.; Schnelle, K.; Zöllner, N.: "Die Implantation von Verweilkathetern in die Vena portae, Vena cava, den rechten Vorhof, und in den Magen des Miniaturetschweins".
Z.ges.exp.Med. 149: 279, 1969
- 162) Mätkönen, M.; Muona, M.; Manninen, V.: "Studies on hypoxic dyslipidaemia. Effect of lipid modulating drugs".
Acta Med.Scand. (Suppl.) 668: 130-135, 1982
- 163) Malmqvist, J.; Israelsson, B.; Ljungqvist, J.: "Inhibition of human liver membrane adenylyl cyclase by zinc ions".
Norm.Metab.Res. 530, 1979
- 164) Marcel, Y.L.; Nestruck, A.C.; Bergseth, M.; Bidallier, M.; Robinson, W.T.; Jeffries, D.: "Low density lipoprotein turnover in swine".
Can.J.Biochem. 56: 963-967, 1978
- 165) Marshall, M.: "Atheroskleroseforschung: Neue Impulse durch das Miniaturetschwein".
Ärztl. Praxis 25: 1751-1757, 1973

- 166) Marshall, M.: "Atheroskleroseforschung heute".
Ärztl. Praxis 28: 29-32, 1976
- 167) Marshall, M.: "Arteriosklerose: Fakten und Hypothesen".
Münch.med.Wschr. 119: 1-9, 1977
- 168) Marshall, M.: "New findings concerning pathogenesis and non-surgical treatment of peripheral arterial diseases".
VASA 7: 49-53, 1978
- 169) Marshall, M.: "Tiermodelle zur Atheroskleroseforschung".
VASA 7: 313-321, 1978
- 170) Marshall, M.: "Atherogenese: Experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese obliterierender Arterio-pathien am Miniaturschwein".
Münch.med.Wschr. 121: 1211-1218, 1979
- 171) Marshall, M.: "Aktuelles in der Pathogenese, Diagnostik und Therapie der arteriellen Durchblutungsstörungen".
Therapiewoche 30: 5769-5780, 1980
- 172) Marshall, M.: "Experimentelle Untersuchungen über Hypertonie als Angiopathierisikofaktor am Miniaturschwein".
Zbl.Vet.Med.A. 27: 245-250, 1980

- 173) Marshall, M.: "Zur Pathogenese der Arteriopathien: Experimentelle Untersuchungen über die frühe Pathogenese von Arteriopathien unter besonderer Berücksichtigung der Rolle des Thrombozyten".
Fortschr. Med. 98: 177-179, 1980
- 174) Marshall, M.: "Angiopathierisikofaktor inhalieren-
des Rauchen und die weniger schädliche Zigarette".
Münch. med. Wschr. 123: 415-419, 1981
- 175) Marshall, M.: "Wirkungen niedriger Kohlenmonoxid-
konzentrationen auf das Herzkreislaufsystem".
Staub-Reinhalt. Luft 41: 296-300, 1981
- 176) Marshall, M.: "Risikofaktoren für die arterielle
Verschlußkrankheit".
Münch. med. Wschr. 124, 87, 1982
- 177) Marshall, M.: "Beziehung zwischen Arteriosklerose-
Risikofaktoren 1. Ordnung und hämorrheologischen
Parametern".
Fortschritt d. Medizin 101 Jg., 38: 1716-1724, 1983
(weiterführende Literatur beim Verfasser)
- 178) Marshall, M.: "Die Gefäßsprechstunde, Angiologische
Alltags- und Spezialprobleme".
Münch. med. Wschr., Medizin Verlag, München, 12ff,
1983
- 179) Marshall, M.; Hess, H.: "Beeinflussung der Blutrheo-
logie und Thrombozytenfunktion durch Nikotin, Koh-
lenmonoxid und Zigarettenrauch beim Miniatur-
schwein".
In: Müller-Wiefel, H.; Barras, J.P.; Ehringer, H.;
Krüger, M.: Mikrozirkulation und Blutrheologie-The-
rapie der peripheren arteriellen Verschlußkrank-
heit: 136-140, 1980

- 180) Marshall,M.; Hess,H.: "Akute Wirkungen niedriger Kohlenmonoxidkonzentrationen auf Blutrheologie, Thrombozytenfunktion und Arterienwand beim Miniaturschwein".
Res.Exp.Med. 178: 201-210, 1981
- 181) Marshall,M.; Hess,H.; Straubesaad,J.: "Experimentelle Untersuchungen über den Risikofaktor Rauchen".
VASA 7: 389-397, 1978
- 182) Marshall,M.; Lydtin,H.; Krawietz,W.; Hagen,R.; Schuckert,G.; Hess,H.; Zöllner,N.: "Das Miniaturschwein in der experimentellen Medizin".
Res.Exp.Med. 157: 300-316, 1972
- 183) Marshall,M.; Lydtin,H.; Krawietz,W.; Schuckert,G.; Lohmüller,R.; Zöllner,N.: "Erfahrungen mit einer neuen Anästhesie am Miniaturschwein".
Zbl.Vet.Med. 19: 214-218, 1972
- 184) Marshall,M.; Quiros,J.F.B.De; Jander,R.; Hess,H.: "Wirkung von Tabakrauch und Kohlenmonoxid auf Thrombozytenaggregation in vivo beim Miniaturschwein".
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 82: 1934-1937, 1976
- 185) Marshall,M.; Quiros,J.F.B.De; Hess,H.: "Wirkung von Nikotin auf Plättchenaggregation und Blutviskosität beim Miniaturschwein in vivo".
VASA 5: 287-292, 1976
- 186) Marx,R.: "Arteriosklerose und Thrombozytenaggregation".
Münch.med.Wschr. 119: 1413-1414, 1977

- 187) Massmann, J.; Weidenbach, H.; Müller, H.; Kühnert, B.:
"Progression und Regression der diätinduzierten
Arterienveränderung des Hausschweins".
Z.ges.inn.Med. 33: 606-608, 1978
- 188) Maximova, J.V.: "Zit. nach 230, Tr.Leningrad sanit.-
gig.med.Inst. 48: 121, 1959
- 189) Mc Kenzie, J.C., Klein, R.M.: "Protein synthesis in
the rat pulmonary trunk during the early develop-
ment of hypoxia-induced pulmonary hypertension".
Blood vessel 20: 283-294, 1983
- 190) Meade, T.W.; Chakrabarti, R.; Haines, A.; North, W.;
Stirling, Y.: "Characteristics affecting fibrinoly-
tic activity and plasma fibrinogen concentration".
Brit.Med.J.1.: 153, 1979
- 191) Meessen, H.: "Zur Pathogenese der Koronarthrombo-
se".
Wien.Z.Inn.Med. 39: 41-45, 1958
- 192) Meessen, H.; Schulz, H.: "Contribution to the mor-
phology of thrombosis".
Intern. Symposium on thrombosis and embolism,
29.08.-01.09.1965
Basel, Schattauer, Stuttgart, 1966
- 193) Messmer, K.; et.al.: "Oxygen transport and tissue
oxygenation during hemodilution with dextran".
In: Bruley, Bicher: Oxygen transport to tissue.
Plenum, N.Y., 669-680, 1975

- 194) Meyrick, B.; Reid, L.: "Hypoxia-induced structural changes in the media and adventitia of the rat pulmonary artery and their regression".
Am.J.Path. 100: 151-178, 1980
- 195) Miescher, F.: "Über die Beziehung zwischen Meereshöhe und Beschaffenheit des Blutes".
Cor. Bl. Schweiz.Ärzte 23: 809, 1893
- 196) Miettinen, M.: "Effect of heparin on serum lipid and lipoprotein changes caused by bleeding anaemia in rats".
Am.Med.exp. 35: 258, 1957
- 197) Miller, G.J.; Miller, N.: "Plasma-high-density-lipoprotein concentration and development of ischaemic heart disease".
Lancet (I), 16, 1975
- 198) Mitchell, J.R.A.; Sharp, A.: "Platelet clumping in vitro".
Brit.J.Haematol. 10: 78, 1964
- 199) Moret, P.R.: "Myokardial metabolic changes in chronic hypoxia".
Cardiology 56: 161, 1971/72
- 200) Moret, P.; Dochosal, F.; Opie, L.: "Metabolisme energetique en cours de adaptation a l' hypoxie chronique d' altitude".
Inserm 63: 523, 1976

- 201) Morrison, E.S.; Scott, R.F.; Kraus, M.; Frick, J.:
"Uptake, oxidation and esterification of fatty
acids in normal and atherosclerotic rabbit aorta".
Biochem. Med. 11: 153, 1974
- 202) Movat, H.Z.; Haust, M.D.; More, R.H.: "The morphological
elements in the early lesions of arteriosclerosis".
Am. J. Path. 35: 93-101, 1959
- 203) Murphy, E.A.; Mustard, J.F.: "Coagulation tests and
platelet economy in atherosclerotic and control
subjects".
Circulation 25: 114-125, 1962
- 204) Mustard, J.F.: "Platelets, thrombosis and vascular
disease".
Canad. Med. Ass. J. 85: 621, 1961
- 205) Mustard, J.F.: "Recent advances in molecular pathology:
A review platelet aggregation, vascular injury and atherosclerosis".
Exp. a. Mol. Path. 7: 366-377, 1967
- 206) Mustard, J.F.: "Platelet, thrombosis and atherosclerosis".
Prog. Biochem. Pharmacol. 13: 344-348, 1977
- 207) Mustard, J.F.; Murphy, E.A.: "Effect of different
dietary fat on blood coagulation platelet economy
and blood lipids".
Brit. Med. J. I: 1651, 1962

- 208) Mustard, J.F.; Murphy, E.A.; Robinson, G.A.; Rowsell, H.C.; Ozge, A.; Crookstone, J.H.: "Blood platelet survival".
Thromb.Diath.Haemorrh.Suppl. 13: 245-275, 1964
- 209) Mustard, J.F.; Packham, M.A.: "Factors influencing platelet function adhesion, release and aggregation".
Pharm. Rev. 22: 97-166, 1970
- 210) Mustard, J.F.; Packham, M.A.; Kinlough-Rathbone, R.L.: "Platelets and thrombosis in the development of atherosclerosis and it's complications".
Adv.Exp.Med.Biol. 102: 7-30, 1978
- 211) Myasnikov, A.L.: "Influence of some factors on development of experimental atherosclerosis".
Circulation 17: 99, 1958
- 212) Navari, R.M.; Gainer, J.L.; Hall, K.R.: "A predictive theory for diffusion in polmer and protein solution".
Am.Inst.Chem.Eng.J. 17: 1028, 1971
- 213) Needleman, P.: "Prostacyclin in blood vessel-platelet interactions: perspectives and questions".
Nature 279: 14-15, 1979
- 214) Nenci, G.G.; et.al.: "Platelet activation in hypoxic pulmonary hypertension".
Bull.Europ.Physiopath.resp. 18: 114, 1982

- 215) Nordøy, A.; Chandler, A.: "Platelet thrombosis induced by adenosine diphosphate in the rat".
Scand.J.Haemat. 1: 16-25, 1964
- 216) Nordøy, A.; Hamlin, J.; Chandler, A.; Newland, H.:
"The influence of dietary fats on plasma and platelet lipids and ADP induced platelet thrombosis in the rat".
Scand.J.Haematol. 5: 458-473, 1968
- 217) Nordøy, A.; Svensson, B.; Wiebe, D.; Hoak, J.C.: "Lipoproteins and the inhibitory effect of human endothelial cells on platelet function".
Circ.Res. 43: 527-534, 1978
- 218) Okamoto, R.; Hatani, M.; Tsukitani, M.; Suehiro, A.; Fujino, M.; Imai, N.; Takano, S.; Watanabe, Y.; Fukuzaki, H.: "The effect of oxygen on the development of atherosclerosis in WHHL-rabbits".
Atherosclerosis 47: 47-53, 1983
- 219) Operating Manual, Kontron Medical, Cutane p 02 Monitor 820;
Fa. Hoffmann-La Roche & Co.Ltd., Bioelectrics, Basel
- 220) Parving, H.H.: "The effect of hypoxia and carbon monoxide exposure on plasma volume and capillary permeability to albumine".
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 30: 50-56, 1972

- 221) Pertalla, J.: "Effect of induced hyper- and hypothyroidism on experimental atherosclerosis in cockerels".
Am. Med. Exp. Biol. Femiar, suppl. 1: 39, 1961
- 222) Perutz, M. F.: "Stereochemistry of cooperative effects in hemoglobin".
Nature 228: 726, 1970
- 223) Petrides, P. E.; Harper, A.; Löffler, G.; Weiss, L.: "Physiologische Chemie".
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 730, 1975
- 224) Pfaffinger, I.; Marshall, M.; Hess, H.; Staubesand, J.: "Die akute Wirkung von Zigarettenrauch- und Kohlenmonoxidinhalation auf die Arterienwand beim Miniaturschwein".
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 85: 887-890, 1979
- 225) Piechowiak, H.: "Ein ethischer Code für die Versuchstierforschung".
Med. Welt Bd. 34, Heft 50: 1445-1447, 1983
- 226) Portman, O. W.: "Arterial composition and metabolism-esterified fatty acids and cholesterol".
Adv. Lipid. Res. 8: 41, 1970
- 227) Psychrembel, Klinisches Wörterbuch, 254. Auflage,
Walter de Gruyter, Berlin, New York

- 228) Punsar, S.; Härtel, G.; Louhija, A.; Heinonen, O.P.:
"Studies on haemorrhagic lipaemia in rats with
particular references to the effect of hypophysec-
tomy".
Acta Endocrin. 34: 473, 1960
- 229) Quire, Le, V.S.; Worley, L.M.; Gray, M.L.: "The effect
of hypoxia upon the lipemia clearing response to
intravenous heparin".
Lab.Clin.Med.49: 869, 1957
- 230) Ramstack, J.M.: "Shear-induced activation of plate-
let".
J.Biochem. 12: 113-125, 1979
- 231) Rand, P.W.; Lacombe, E.; Hunt, H.E.; Austin, W.H.:
"Viscosity of human blood under normthermic and
hypothermic conditions".
J.Appl.Physiol. 19: 117-122, 1964
- 232) Ratcliff, H.L.; Luginbühl, H.: "The domestic pig: a
model for experimental atherosclerosis".
Atherosclerosis 13: 133-136, 1971
- 233) Reidy, M.A.; Bowyer, D.E.: "Scanning electron mi-
croscopy of arteries. The morphology of aortic en-
dothelium in hemodynamically stressed areas asso-
ciated with branches".
Atherosclerosis 26: 181-194, 1977
- 234) Reploh, H.: "Untersuchungen über die Beeinflussung
der Schilddrüse durch Kohlenmonoxidinhalation".
Arch.Hyg.Bakt. 120: 244-257, 1938

- 235) Reumuth, H.; Becker, V.: "Stereoscan, ein neues Elektronenmikroskop".
Klin. Wschr. 46: 81, 1968
- 236) Robertson, A.F.: "Oxygen requirements of human arterial intima in atherogenesis".
Prog. Biochem. Pharmacol. 4: 305, 1968
- 237) Roka, L.: "Physiologische Wechselwirkungen zwischen Gefäßinhalt und Gefäßwand".
Dtsch. Med. J. 18: 349, 1967
- 238) Root, W.S.: "Carbon monoxide".
In: Handbook of physiology; Respiration II;
Am. Physiol. Soc., Washington, 1087, 1965
- 239) Ross, R.: "Atherosklerose: Die Rolle von Endothelläsionen, Proliferation glatter Muskelzellen und Blutplättchenfaktoren".
Triangle 15: 45-51, 1976
- 240) Ross, R.; Glomset, J.; Harker, C.: "The response to injury and atherogenesis: The role of endothelium and smooth muscle".
Atheroscl. Rev. 3: 69-76, 1978
- 241) Roughton, F.J.W.; Darling, R.C.: "The effect of carbon monoxide on oxyhaemoglobin dissociation curve".
Am. J. Physiol. 17: 141, 1944
- 242) Rowsell, H.C.; Downie, H.G.; Mustard, J.F.: "The experimental production of atherosclerosis in swine following the feeding of butter and margarine".
Canad. Med. Assoc. J. 79: 647-654, 1958

- 243) Rozenberg, M.C.; Stormorken, H.: "Comparison of glass adhesiveness and rate of aggregation of blood platelets".
Scand.J.Clin.Invest.19: 82-85, 1967
- 244) Rubenstein, M.D.; Baim, D.S.; Waii, R.T.; Harrison, D.C.: "Increased platelet activity in the human coronary circulation in coronary atherosclerosis and spasm".
Circul. 62: 10556, 1980
- 245) Ruff, S.; Strughold, H.: "Grundriß der Luftfahrtmedizin".
München: Barth, 1957
- 246) Sachs, L.: "Angewandte Statistik".
zugleich 4. neubearbeitete Auflage, Springer Verlag 1974
- 247) Sandritter, W.: "Makropathologie".
4. Auflage, Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 1977
- 248) Sarma, J.S.M.; Tillmanns, H.; Ikeda, S.; Bing, R.J.: "The effect of carbon monoxide on lipid metabolism of human coronary arteries".
Atherosclerosis 22: 193-198, 1975
- 249) Schettler, G.: "Arteriosklerose-Ätiologie, Pathologie, Klinik und Therapie".
Thieme Verlag, Stuttgart, 1961
- 250) Schettler, G.: "Das Arterioskleroseproblem".
Dtsch. Ärzteblatt 74, 735-742, 1977

- 257) Schneidermann, G.: "Arterial wall oxygen transport system computer simulation and experimental study, including a theoretical analysis of various tissue oxygen microelectrodes".
Northwestern University, Evanston III, 1975
- 258) Schneidermann, G.; Goldstick, Th.K.: "Carbon monoxide-induced arterial wall hypoxia and atherosclerosis".
Atherosclerosis 30: 1-15, 1978
- 259) Schwaier, A.; In: Primate utilization a observation.
J.Wiley & Sons, Inc. 141, 1975
- 260) Scott, J.M.: "Fatty changes in the myocardium of the newborn".
Brit.Med.J., ii., 1746, 1961
- 261) Seaman, A.J.; Lutcher, C.L.; Moffat, C.A.; Huebner, B.E.: "Induced vascular thromboembolic pheonmena. Direct observation in the living extracorpeal eye".
Arch.Intern.Med.119: 600-604, 1967
- 262) Sheppard, B.L.; French, J.E.: "Platelet adhesion in the rabbit abdominal aorta following the removal of the endothelium: a scanning and transmission electron microscopical study".
Proc.roy.Soc.B. 176: 427-432, 1974
- 263) Shimamota, T.; Numano, F.: "Contaction and relaxation of endothelial cells covering atheroma and their significance".
Vasa 2: 84, 1973

- 257) Schneidermann, G.: "Arterial wall oxygen transport system computer simulation and experimental study, including a theoretical analysis of various tissue oxygen microelectrodes".
Northwestern University, Evanston III, 1975
- 258) Schneidermann, G.; Goldstick, Th. K.: "Carbon monoxide-induced arterial wall hypoxia and atherosclerosis".
Atherosclerosis 30: 1-15, 1978
- 259) Schwaier, A.; In: Primate utilization a observation.
J. Wiley & Sons, Inc. 141, 1975
- 260) Scott, J. M.: "Fatty changes in the myocardium of the newborn".
Brit. Med. J., ii., 1746, 1961
- 261) Seaman, A. J.; Lucher, C. L.; Moffat, C. A.; Huebner, B. E.: "Induced vascular thromboembolic pheonmen. Direct observation in the living extracorpeal eye".
Arch. Intern. Med. 119: 600-604, 1967
- 262) Sheppard, B. L.; French, J. E.: "Platelet adhesion in the rabbit abdominal aorta following the removal of the endothelium: a scanning and transmission electron microscopical study".
Proc. roy. Soc. B. 176: 427-432, 1974
- 263) Shimamota, T.; Numano, F.: "Contaction and relaxation of endothelial cells covering atheroma and their significance".
Vasa 2: 84, 1973

- 264) Siggard-Andersen, J.; Petersen, F.B.; Hansen, T.I.:
"Plasma volume and vascular permeability during
hypoxia and carbon monoxide exposure".
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 103 Suppl.: 39, 1968
- 265) Silbernagel, S.; Despopoulos, A.: "Taschenatlas der
Physiologie".
Thieme Verlag, Stuttgart, 90ff, 1979
- 266) Singh, J.; Chohan, J.S.: "Abnormalities of blood
coagulation at high altitude".
Int.J.Biometeor. 16: 283-297, 1972
- 267) Sixma, J.J.; Bolhuis, P.A.; Sakariassen, K.S.:
"Thrombogenesis: Interaction between blood compo-
nents with the vessel wall".
Recent Results Cancer Res. 69: 111-118, 1979
- 268) Smidt, D.: "Das Schwein, als Versuchstier in der
biologisch-medizinischen Forschung".
Z.Versuchstierk. 26: 272-281, 1966
- 269) Sommerville, J.; McDonald, L.; Edgill, M.: "Postope-
rative haemorrhage and related abnormalities of
blood coagulation in cyanotic congenital heart di-
sease".
Brit.Heart J. 27: 440-448, 1965
- 270) Spaet, T.H.: "Vascular factors in the pathogenesis
of thrombosis".
Intern. Symposium on Thrombosis and Embolism
29.08. - 01.09.1965,
Basel, Schattauer Verlag, Stuttgart, 1966

- 271) Spitzer, J.J.; Spitzer, J.A.: "Haemorrhagic lipemia: A disarrangement of fat metabolism".
J.Lab.Clin.Med. 46: 461, 1955
- 272) Stavrou, D.; Dahme, E.: "Studie zur Arteriosklerosegenese beim Hanford-Miniaturschwein unter normalen und experimentellen Bedingungen".
Atherosclerosis 14: 169-180, 1971
- 273) Stein, O.; Stein, Y.: "Surface binding and interiorization of homologous and heterologous serum lipoproteins by rat aortic smooth muscle cells in culture".
Biochem.lipophys.Acta (Amst.) 398: 377, 1975
- 274) Stillman, R.M.: "Effect of hypoxia and hyperoxia on progression of intimal healing".
Arch.Surg.Vol. 118: 732-737, 1983
- 275) Stroscher, G.: "Kohlenmonoxid - eine akute Bedrohung?"
Med.Klin. 76: 28-35, 1981
- 276) Tegriss, A.S.; Earl, F.L.; Curtis, J.M.: "Normal haematological and biochemical parameters of young miniature swine".
In: Swine in biochemical research: 575-596, 1965;
Proc.Int.Symp. Richland (USA)
- 277) Thomsen, H.K.: "CO-induced atherosclerosis in primates. An electron microscopic study on the coronary arteries of Macaca irus monkey".
Atherosclerosis 20: 233-240, 1974

- 278) Tillmanns, H.; Sarma, J.S.M.; Seeler, K.; Bing, J.L.:
"Lipidmetabolism in perfused human coronary arteries and saphenous veins".
In: Schettler, G.; Weizel, A.: Atherosclerosis III, 188-215, 1974,
Springer Verlag New York, Berlin
- 279) Topping, D.L.: "Acute effects of carbon monoxide on the metabolism of perfused rat liver".
Biochem.J. 152: 425, 1975
- 280) Topping, D.L.: "Metabolic effect of carbon monoxide in relation to atherogenesis".
Atherosclerosis 26: 129-137, 1977
- 281) Tranzer, J.P.; Baumgartner, H.R.: "Filling gaps in the vascular endothelium with blood platelets".
Nature 216: 1126-1128, 1967
- 282) Ts'ao, C.H.: "Graded endothelium injury of rabbit aorta with special references to platelet deposition".
Arch.Path. 90: 222-229, 1970
- 283) Turek, Z.; Kreuzer, F.; Ringnalda, B.E.M.; Scotto, P.:
"Improved O₂ transfer to tissue during deep hypoxia in the rats with left-shifted O₂-dissociation curve", 200-2087, 1967
- 284) Turner, D.M.; Lee, P.N.; Roe, F.J.C.; Gough, K.J.:
"Atherogenesis in the White Carneau Pigeons. Further studies of the role of CO and dietary cholesterol".
Atherosclerosis 34: 407-417, 1979

- 285) Velter, K.: "Ernährung und Arteriosklerose".
Z.Ges.Inn.Med. 33: 632-635, 1978
- 286) Vergnes, H.: "Enzymes glycolytiques et modifications de l'équilibre énergétique myocardique chez le rat au cours de l'adaptation à l'hypoxie d'altitude".
Inserm. 63: 531, 1976
- 287) Vesselinovitch, D.; Wissler, R.W.; Fisher-Dzoga, K.; Hughes, R.; Dubien, L.: "Regression of atherosclerosis in rabbits, Part 1 (treatment with low fat diet, hyperoxia and hypolipidemic agents).
Atherosclerosis 19: 259, 1974
- 288) Volger, E.: "Einflüsse der Hypoxie auf Erythropoese, O₂-Bindung des Hämoglobins, Gerinnung und Rheologie des Blutes".
Atemw.-Lungenerkr. Jhrg. 10, Nr. 1: 37-43, 1984
- 289) Wall, R.T.; Rubenstein, M.D.; Cooper, S.L.: "Studies on the cellular basis of atherosclerosis".
Diabetes, Vol. 30, Suppl. 2: 39-43, 1981
- 290) Weihe, W.H.: "Das Problem der Alternativen zum wissenschaftlichen Tierversuch".
Fortschr.Med.Jhrg. 100, Nr. 46: 2161-2166, 1982
- 291) Weiss, L.: "Stoffwechsel der Lipide".
In: Harper, Löffler, Weiss: Physiologische Chemie, Springer Verlag,
Berlin, Heidelberg, 361-365, 1975

- 292) Wells,R.E.; Denton,R.; Merrill,E.W.: "Measurement of viscosity of biological fluids by cone plate viscosimeter".
J.Lab.Clin.Med. 57: 646-655, 1961
- 293) Wells,R.,jr.; Merrill,E.: "Influence of flow properties of blood upon viscosity-hematocrit relationship".
J.Clin.Invest. 41: 1591, 1962
- 294) Whereat,A.F.: "Atherosclerosis and metabolic disorders in the arterial wall".
Exp.mol.Path. 7: 233, 1967
- 295) Whereat,A.F.: "Is atherosclerosis a disorder of intramitochondrial respiration?"
Am.Intern.Med. 73: 125, 1970
- 296) Widmer,L.K.; Hartmann,G.; Duchosalu,F.; Pechl,S.:
Dtsch.Med.Wschr. 94: 1107, 1969
- 297) Wieland & Seidel: "Fortschritte in der Analytik des Lipoproteinmusters".
Innere Medizin 5: 290-300, 1978
- 298) Wiesinger, K.: "Mensch und Höhe".
Dokumenta Geigy, Basel 1956
- 299) Winslow,R.M.; Samaja,M.: "Red cell function on Mount Everest".
Bull.Eur.PhysioPath.Respir. 18: 113, 1982

- 300) Wissler, R.W.; Vesselinovitch, D.; Getz, G.S.: "Abnormalities of the arterial wall and its metabolism in atherogenesis".
Prog. Cardiovasc. Dis. 18: 341, 1976
- 301) Wolinsky, H.; Glagov, S.: "Nature of species differences in the medial distribution of aortic vasa vasorum in mammals".
Circulation Res. 20: 409, 1967
- 302) Zilversmit, D.B.: "Relative atherogenicity of different plasma lipoproteins".
Adv. Exp. Med. Biol. 109: 45-59, 1978
- 303) Zorn, H.: "Die Kohlenmonoxid-Vergiftung".
Arbeitsmedizin Sonderheft 1, 1966

Herrn Prof. Dr. med. Markward Marshall, Ärztlicher Direktor der ELF-Fachkliniken, danke ich für die Überlassung des Themas, das Überlassen des Kreislauflabors für die Durchführung des praktischen Teils, seine stete Betreuung und Hilfe in allen theoretischen und praktischen Fragen, wie auch für die Durchsicht der Arbeit.

Mein Dank gilt auch Frau Dora Sacher, Frau Ruth Reiser, Frau Mechthild Koch, Herrn Franz-Xaver Breu und Herrn Aouini für ihre ständige Mithilfe bei den Operationen, den Untersuchungen im Labor, der Arbeit am Rastermikroskop und bei der Tierhaltung.

Mein Dank gilt ebenso meinem Mann, der mir bei statistischen und computertechnischen Problemen behilflich war, sowie für sein großes Verständnis während dieser Zeit.

Ebenso danke ich meinen Eltern, ohne deren Unterstützung ich diese Arbeit nicht in diesem Rahmen hätte durchführen können.

LEBENS LAUF

Am 31. März 1953 wurde ich, Cornelia Karl-Schneider, als erste Tochter des Prokuristen Siegfried Karl und seiner Ehefrau Gertraud Karl, geb. Siebert in 8853 Wemding, geboren.

Dort besuchte ich die Volksschule von 1959 bis 1964, anschließend wechselte ich auf das Theodor-Heuss Gymnasium in Nördlingen über, wo ich 1973 mein Abitur ablegte.

Bis zu meiner Zulassung zum Medizinstudium im Wintersemester 1977/78 an der Universität Hamburg, arbeitete ich als Krankenschwester in einer Privatklinik in München. 1978 wechselte ich an die Ludwig-Maximilians-Universität München über.

Ärztliche Vorprüfung: August 1979

1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung: März 1981

2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung: März 1983

3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung: März 1984

Erteilung der Approbation als Arzt: 1. Juni 1984

Von November 1984 bis Juli 1985 war ich am Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin als Ärztin tätig. Seit Juli 1985 bin ich als Assistenzärztin im Fach der Inneren Medizin in der Klinik Dr. Schreiber, Widenmayerstr. 51, 8 München 22, angestellt.

Im August 1980 heiratete ich den Diplom-Volkswirt Oskar Schneider.

